



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108264535 A

(43)申请公布日 2018.07.10

(21)申请号 201611260514.6	A61P 25/24(2006.01)
(22)申请日 2016.12.30	A61P 25/22(2006.01)
(71)申请人 中国科学院上海药物研究所	A61P 25/16(2006.01)
地址 201203 上海市浦东新区张江祖冲之 路555号	A61P 25/28(2006.01)
(72)发明人 黄成钢 李扬 蒋华良 谢阳	A61P 25/14(2006.01)
郭飞 李志雄 陈明苍 郑明月	A61P 25/18(2006.01)
孙兆林 高羽 田小亭 胡培	A61P 35/00(2006.01)
张兵	A61P 35/04(2006.01)
(74)专利代理机构 上海一平知识产权代理有限 公司 31266	A61P 3/10(2006.01)
代理人 马莉华 陆凤	A61P 3/06(2006.01)
(51)Int.Cl.	A61P 31/04(2006.01)
C07J 71/00(2006.01)	A61P 37/02(2006.01)
A61K 31/58(2006.01)	A61P 29/00(2006.01)
	A61P 37/06(2006.01)

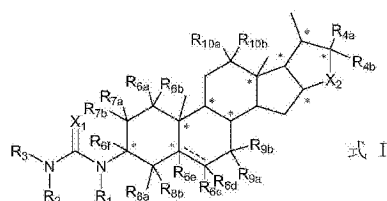
权利要求书8页 说明书31页 附图3页

(54)发明名称

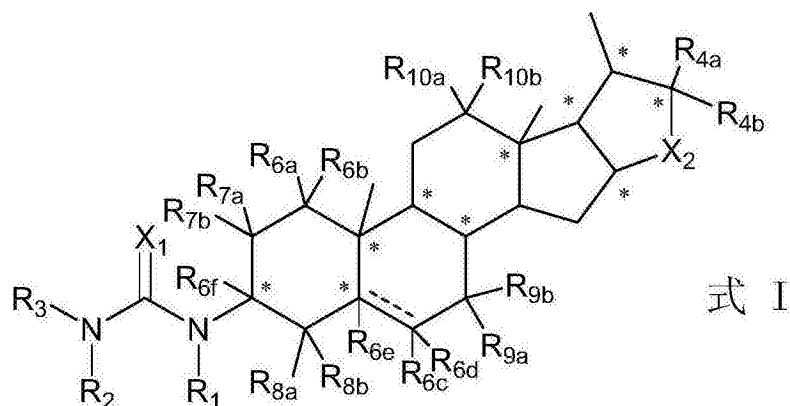
一种抗抑郁化合物及其制备方法和应用

(57)摘要

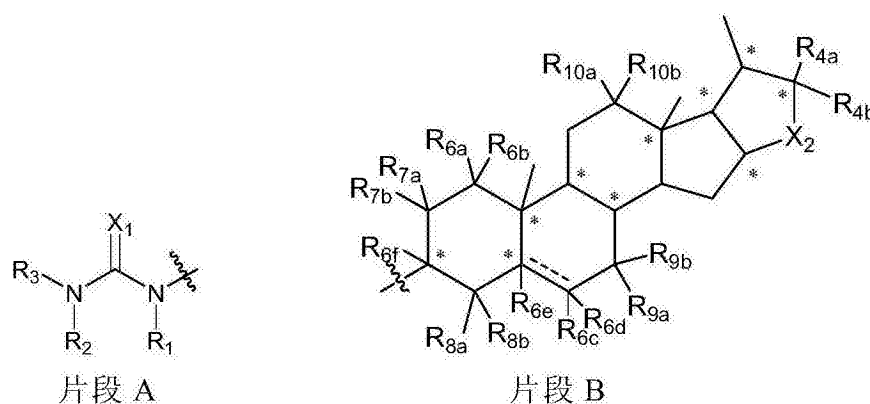
本发明公开了一种抗抑郁甾体化合物及其制备方法和应用,该衍生物的结构如式I所示,其中各取代基的定义如说明书和权利要求书所述。本发明的化合物可以用于防护、处理、治疗或减轻抑郁症等多种疾病、病症。



1. 一种式I所示的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、光学纯异构体、立体异构体或它们的混合物,



所述式I所示的化合物由以下片段A和片段B连接而成,



其中, R_1 、 R_2 、 R_3 各自独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基烷基、取代的芳基烷基、环烷基、取代的环烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环、取代的杂环,或者 R_2 、 R_3 与相连的N形成含有1-3个N、0-2个O和/或0-2个S原子的3-7元饱和或不饱和杂环,所述“杂环”未取代或者被以下基团单取代或者多取代:氢、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环、取代的杂环、烷酰基、取代的烷酰基、烷氧基羰基、芳基烷氧基羰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、氨基甲酰基、取代的氨基甲酰基、羧基、酰胺、取代的酰胺、磺酰胺基、取代的磺酰胺基,

R_{4a} 、 R_{4b} 各自独立地选自氢、羟基、烷基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、取代的炔基,或者 R_{4a} 、 R_{4b} 与相连的C形成含有0-3个N、0-2个O和/或0-2个S原子的3-7元饱和或不饱和杂环,所述“杂环”未取代或者被以下基团单取代或者多取代:氢、羟基、烷基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、取代的炔基,

X_1 为O、S、 NR_5 , R_5 选自氢、烷基、氰基、羟基、烷氧基,

X_2 为O、NH,

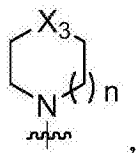
R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 、 R_{6d} 、 R_{6e} 、 R_{6f} 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{8a} 、 R_{8b} 、 R_{9a} 、 R_{9b} 、 R_{10a} 、 R_{10b} 各自独立地选自无、氢、卤素、烷基、取代的烷基、羟基、巯基、烷基巯基、烷氧基、取代的烷氧基、氨基、取代的氨基、烷基氨基、取代的烷基氨基、二取代的氨基、烷基酰氧基、芳基酰氧基、杂芳基酰氧基、糖基,或者 R_{6a} 、 R_{6b} 两两之间和/或 R_{7a} 、 R_{7b} 两两之间和/或 R_{8a} 、 R_{8b} 两两之间和/或 R_{9a} 、 R_{9b} 两两之间和/或

R_{10a}、R_{10b}两两之间合并成羰基，

“ $\equiv$ ”表示单键或者双键；

各*独立地表示消旋、S或R构型。

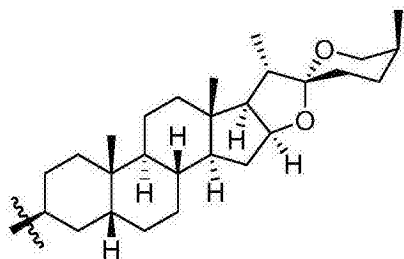
2. 根据权利要求1所述的化合物，其特征在于，R₂为氢时，R₃为烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环、取代的杂环基；或者R₂、R₃与相连的N形成以下结构：



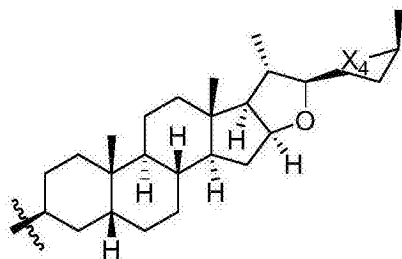
其中，X₃为C=O、CH₂、O或NR₁₁，R₁₁选自烷基、取代的烷基、芳基烷基、取代的芳基烷基、环烷基、取代的环烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环、取代的杂环、烷酰基、取代的烷酰基、烷氧基羰基、芳基烷氧基羰基、氨基甲酰基、取代的氨基甲酰基、羧基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、酰胺、取代的酰胺、磺酰胺基、取代的磺酰胺基；

n=0、1或2。

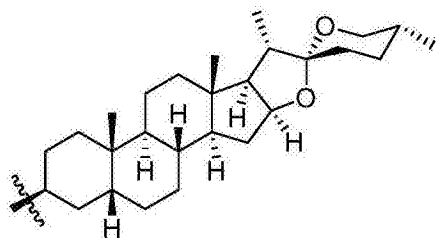
3. 根据权利要求1所述的化合物，其特征在于，所述片段B选自下组：



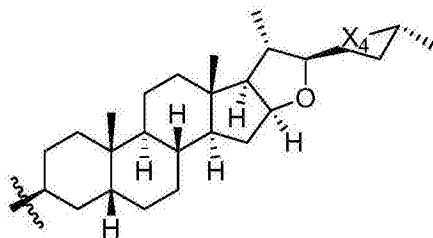
片段B1



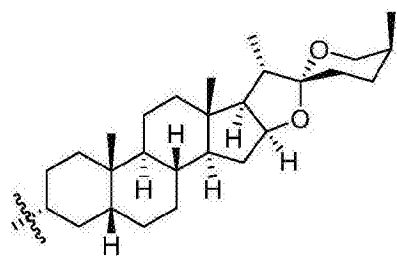
片段B2



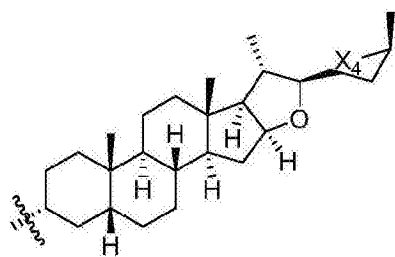
片段B3



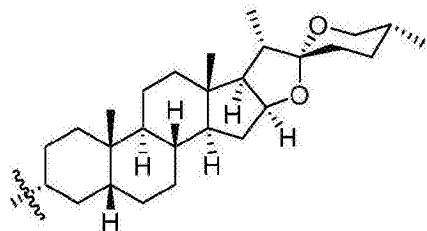
片段B4



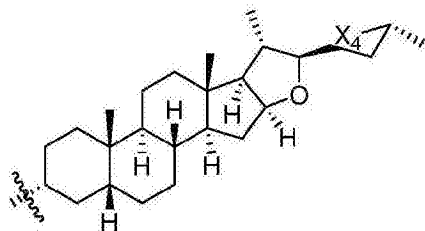
片段B5



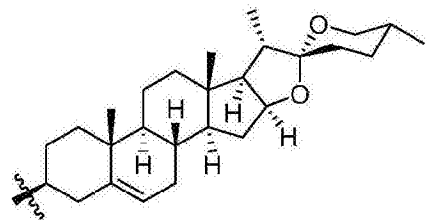
片段B6



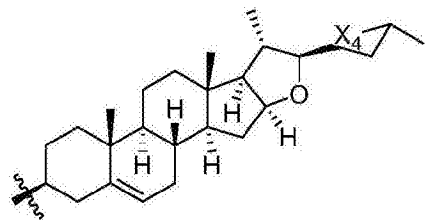
片段B7



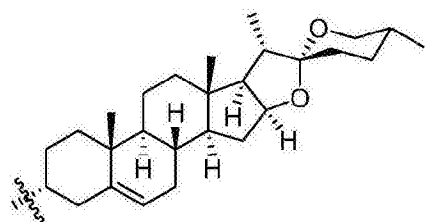
片段B8



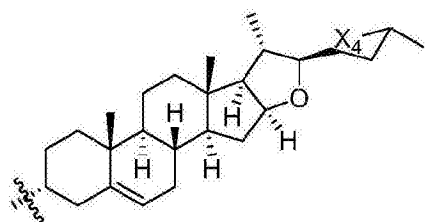
片段B9



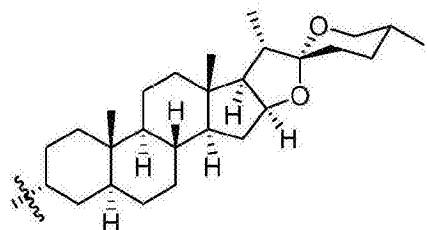
片段B10



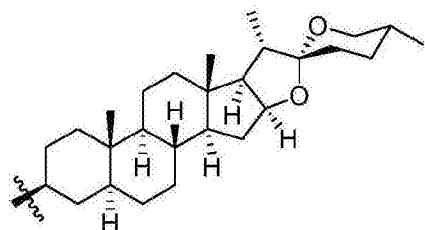
片段B11



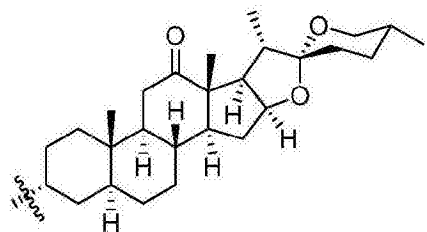
片段B12



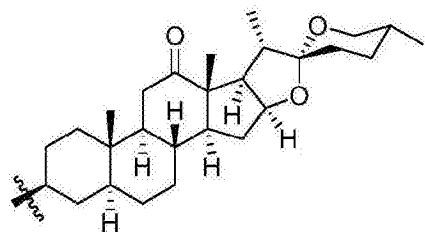
片段B13



片段B14



片段B15



片段B16

式中, X_4 为 $\text{CH}_2\text{OR}_{12}$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_{13})(\text{R}_{14})$ 、醛基、 COOR_{12} 、 $\text{CON}(\text{R}_{13})(\text{R}_{14})$, R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 相互独立, 选自氢、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、取代的炔基、

芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环、取代的杂环、烷酰基、取代的烷酰基、烷氧基羰基、芳基烷氧基羰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、氨基甲酰基、取代的氨基甲酰基。

4. 根据权利要求1所述的化合物,其特征在于, R_1 、 R_2 、 R_3 各自独立地选自氢、C3-C8环烷基、C6-C10芳基、C3-C8的饱和杂环基、C1-C4烷基,其中环烷基、芳基、饱和杂环基、烷基任选地被选自下组的基团单取代、二取代或三取代:卤素、羟基、C1-C4烷基、C6-C10芳基、 $-C(=O)-O-C1-C4$ 烷基;或者 R_2 、 R_3 与相连的N形成含有1-3个N、0-2个O和/或0-2个S原子的3-7元饱和或不饱和杂环,所述“杂环”未取代或者被以下基团单取代或者多取代:氢、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、C2-C4烯基、C2-C4炔基、羟基;

R_{4a} 、 R_{4b} 各自独立地选自氢、羟基、取代或未取代的C1-C6烷基,所述取代是指具有选自下组的一个、两个或三个取代基:卤素、羟基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基;或者 R_{4a} 、 R_{4b} 与相连的C形成含有1-2个O和/或1-2个S原子的3-7元饱和或不饱和杂环,所述“杂环”未取代或者被以下基团单取代或者多取代:氢、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、C2-C4烯基、C2-C4炔基、羟基;

X_1 为O、S、 NR_5 , R_5 选自氢、烷基、羟基,

R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 、 R_{6d} 、 R_{6e} 、 R_{6f} 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{8a} 、 R_{8b} 、 R_{9a} 、 R_{9b} 、 R_{10a} 、 R_{10b} 为无、氢、烷基、取代的烷基、羟基或巯基,或者 R_{6a} 、 R_{6b} 两两之间和/或 R_{7a} 、 R_{7b} 两两之间和/或 R_{8a} 、 R_{8b} 两两之间和/或 R_{9a} 、 R_{9b} 两两之间和/或 R_{10a} 、 R_{10b} 两两之间合并成羰基,

“ $==$ ”表示单键或者双键。

5. 根据权利要求1或4所述的化合物,其特征在于,

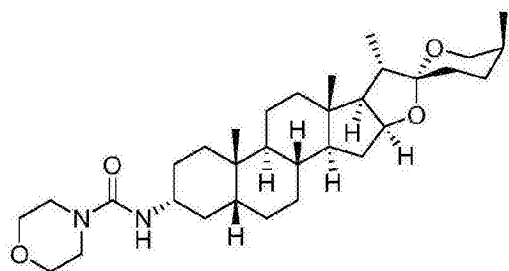
X_1 为O;

R_1 为氢;

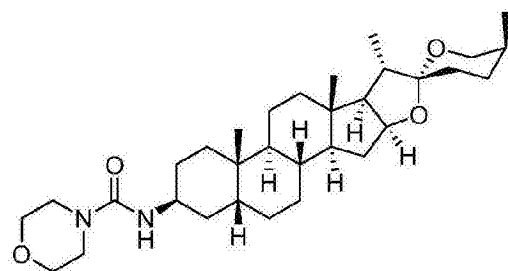
R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 、 R_{6d} 、 R_{6e} 、 R_{6f} 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{8a} 、 R_{8b} 、 R_{9a} 、 R_{9b} 、 R_{10a} 、 R_{10b} 均为氢;

R_2 、 R_3 各自独立地选自氢、C3-C8环烷基、C6-C10芳基、C3-C8的饱和杂环基、C1-C4烷基,其中环烷基、芳基、饱和杂环基、烷基任选地被选自下组的基团单取代、二取代或三取代:卤素、羟基、C1-C4烷基、C6-C10芳基、 $-C(=O)-O-C1-C4$ 烷基;或者 R_2 、 R_3 与相连的N形成含有1-3个N、0-2个O和/或0-2个S原子的3-7元饱和或不饱和杂环,所述“杂环”未取代或者被以下基团单取代或者多取代:氢、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、羟基。

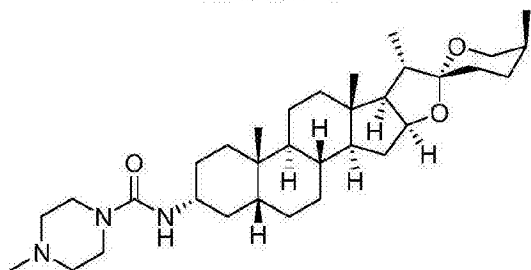
6. 根据权利要求1所述的化合物,其特征在于,所述化合物为:



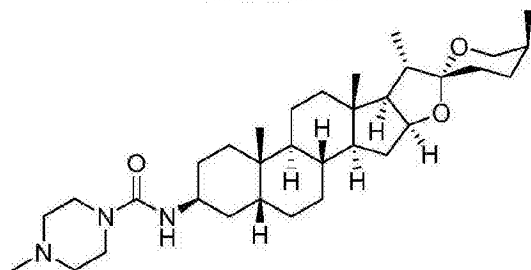
化合物C-1



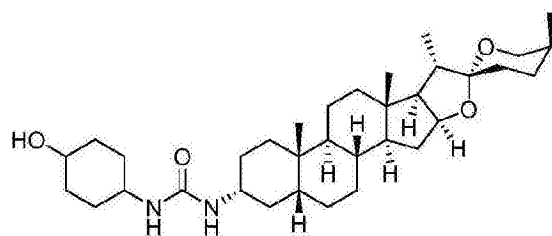
化合物C-2



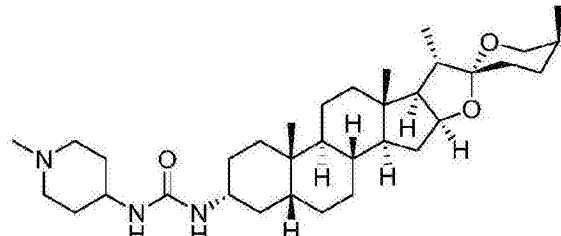
化合物C-3



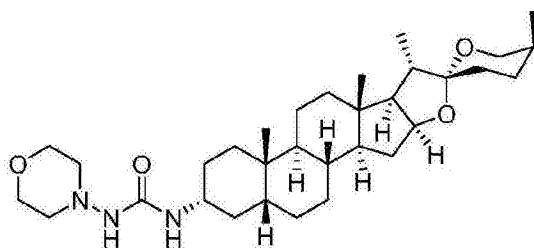
化合物C-4



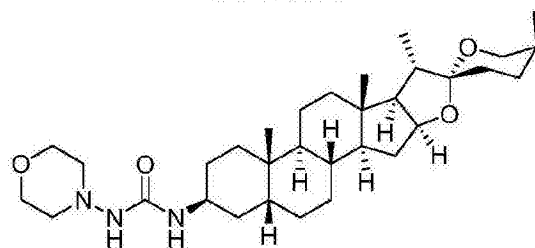
化合物C-5



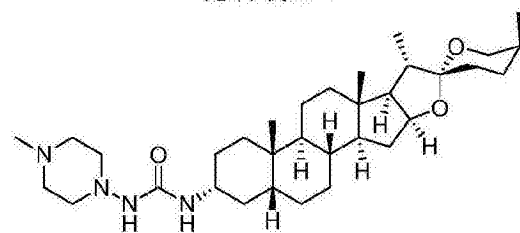
化合物C-6



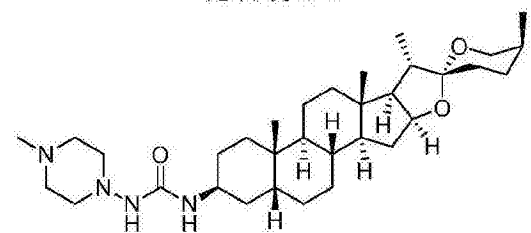
化合物C-7



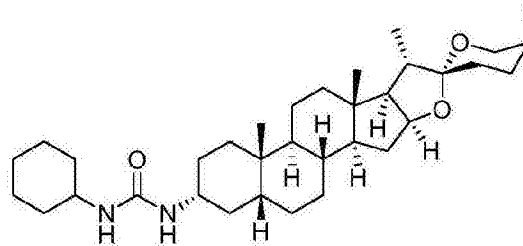
化合物C-8



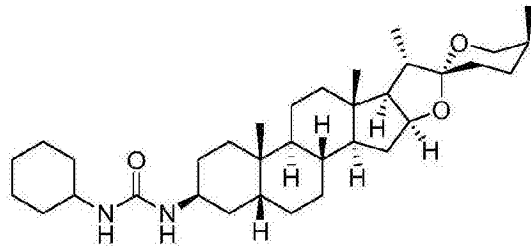
化合物C-9



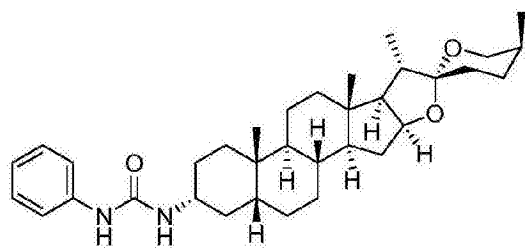
化合物C-10



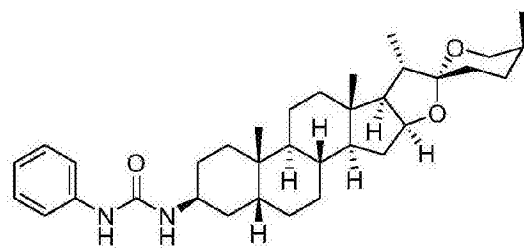
化合物C-11



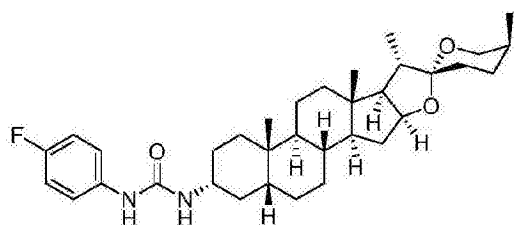
化合物C-12



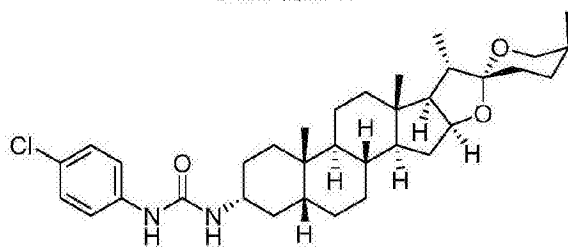
化合物C-13



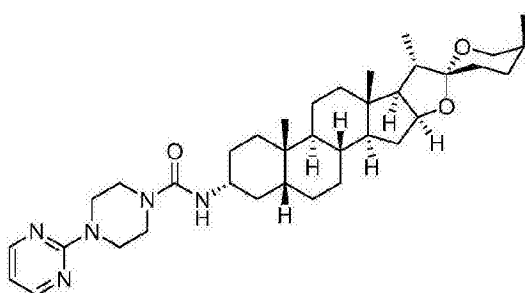
化合物C-14



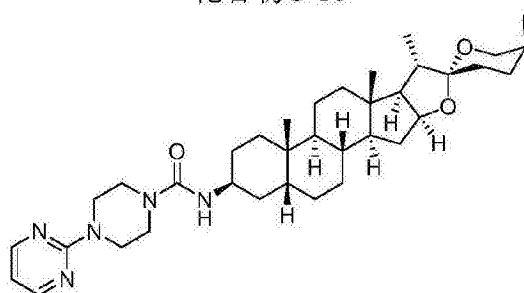
化合物C-15



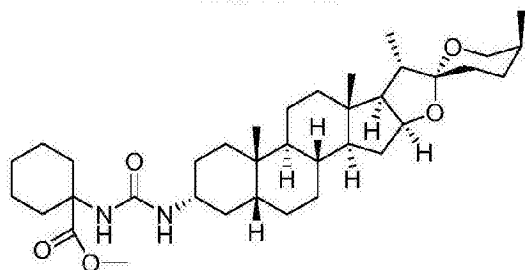
化合物C-16



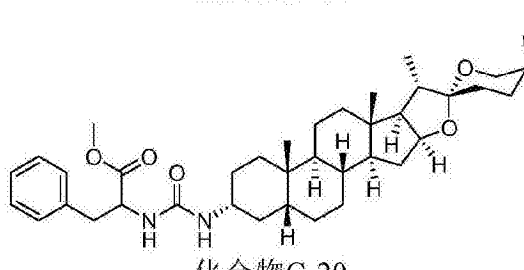
化合物C-17



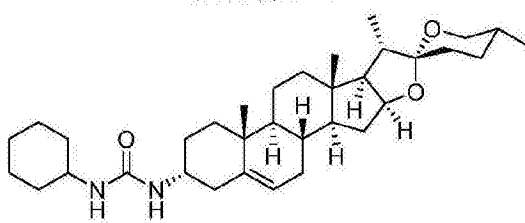
化合物C-18



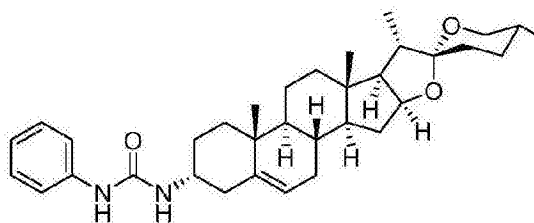
化合物C-19



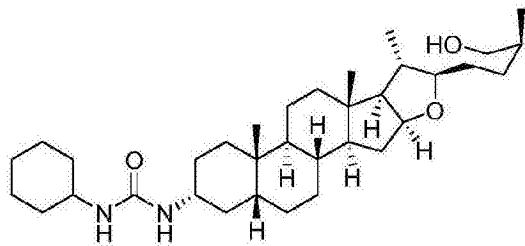
化合物C-20



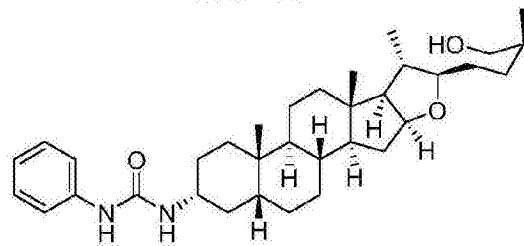
化合物C-21



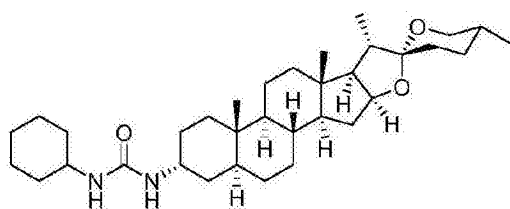
化合物C-22



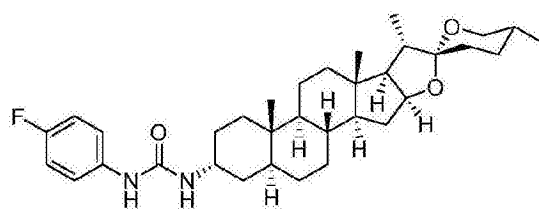
化合物C-23



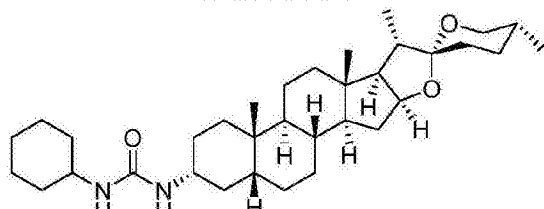
化合物C-24



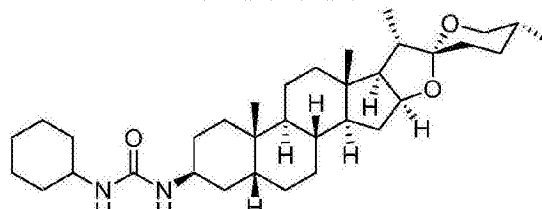
化合物C-25



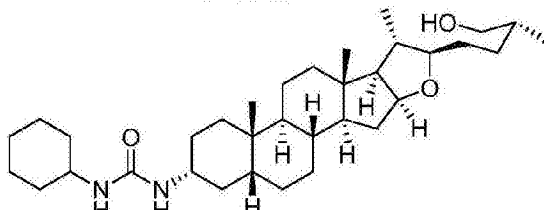
化合物C-26



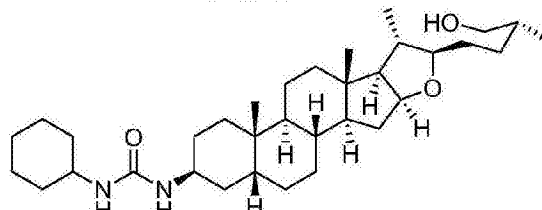
化合物C-27



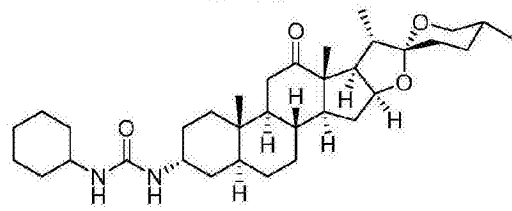
化合物C-28



化合物C-29

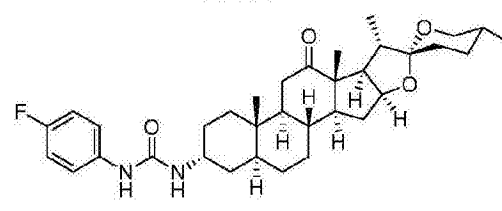


化合物C-30



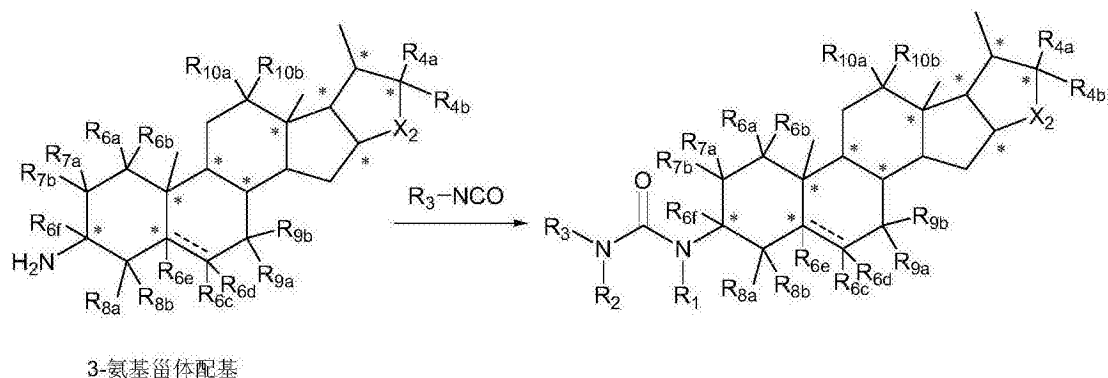
化合物C-31

或



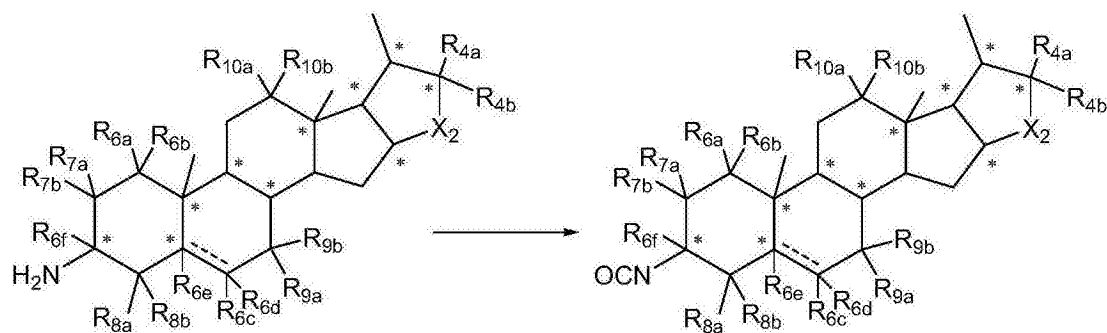
化合物C-32

7. 根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、光学纯异构体或立体异构体的制备方法,其特征在于,所述制备方法包括以下步骤:

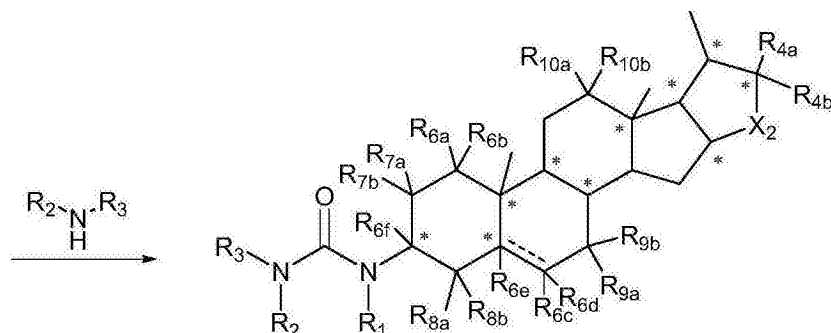


(a) 3-氨基甾体配基与异氰酸酯反应得到权利要求1所述的化合物,其中R₁和R₂为氢,其他取代基的定义如权利要求1所述;

或者所述制备方法包括以下步骤:



3-氨基甾体配基



(i) 由3-氨基甾体配基制备3-异氰酸酯甾体化合物；

(ii) 3-异氰酸酯甾体化合物与 NHR_2R_3 反应生成权利要求1所述的化合物，其中 R_1 为氢，其他取代基的定义如权利要求1所述。

8. 一种药物混合物，其特征在于，所述药物混合物包含选自下组的两种或三种以上的化合物：权利要求1-6任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、光学纯异构体、立体异构体。

9. 一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包含权利要求1-6任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、光学纯异构体或立体异构体，或权利要求8所述的药物混合物；以及药学上可接受的载体。

10. 如权利要求1-6任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、光学纯异构体或立体异构体、权利要求8所述的药物混合物或权利要求9所述的药物组合物的用途，其特征在于，用于制备防护、处理、治疗或减轻患者疾病、病症或病状的药物的用途，所述的疾病、病症或病状选自抑郁症、焦虑症、帕金森病、阿尔兹海默病、亨廷顿病、精神分裂症、躁狂症、癌症、瘤转移、高血糖、高血脂、病毒性病症、细菌感染病症、血管生成性病症、自体免疫疾病、炎症性病症、与器官移植相关联的病状。

一种抗抑郁化合物及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及药物领域,具体涉及一种抗抑郁化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化合物、光学异构体和立体异构体,及其制备方法和应用。

背景技术

[0002] 抑郁症是危害人类健康的常见病和多发病。在我国,情感性精神病的发病率为0.76%。抑郁症的发病率很高,但现在对它的发病原因仍不十分清楚。传统观点认为,抑郁症的发病机理与脑内单胺类神经递质异常有关,其中包括5-羟色氨、乙酰胆碱和儿茶酚胺类,去甲肾上腺素和肾上腺素。临床上当前应用较为常用的抗抑郁药物有:三环和四环类抗抑郁药、单胺氧化酶抑制剂、选择性5-HT重吸收抑制剂(SSRI)、非典型抗抑郁药和锂盐等。中医认为,抑郁症多因忧思过度,劳伤心脾为病,治疗应以宁心安神,养血滋阴为主。因此,在大部分用于中医治疗抑郁症的处方中,知母也是一味较为常用的中药材。

[0003] 中药材知母主要的化学成分有甾体皂苷、双苯吡喃酮类、多糖类和木质素类等,如:知母皂苷(忒)(timosaponin) A-I、A-II、A-III、A-IV、B-I、B-II 和 B-III,其中,知母皂苷 A-II、A-IV 结构尚不明;以及知母皂苷(amemarsaponin) A2,即马尔考皂苷元-3-O-β-D-吡喃葡萄糖基(1→2)-β-D-吡喃半乳糖苷B(marlogenin-3-O-β-D-glucopyranosyl(1→2)-β-D-galactopyranoside B)、去半乳糖替告皂苷(desgalactotigonin)、F-芫脱皂苷(F-gitonin)和异菝葜皂苷(smilageninoside)等。此外,还含有知母多糖(anemaran) A/B/C/D、顺-扁柏树脂酚(cis-hinokiresinol)、单甲基-顺-扁柏树脂酚(monomethyl-cis-hinokiresinol)、氧化-顺-扁柏树脂酚(oxy-cis-hinokiresinol)、2,6,4'-三羟基-4-甲氧基二苯甲酮(2,6,4'-trihydroxy-4-methoxy benzophenone)、对-羟苯基巴豆油酸(p-hydroxyphenyl crotonic acid)、二十五烷酸乙烯酯(pentacosyl vinyl ester)、β-谷甾醇(β-sitosterol)、芒果苷(mangiferin)、烟酸(nicotinic acid)、烟酰胺(nicotinamide)及泛酸(pantothenic acid)等。

[0004] 近来相关研究还表明,知母总皂在多种抑郁模型上具有抗抑郁作用,可能与其增强去甲肾上腺素能及5-羟色胺能神经系统有关(中药新药与临床药理,2007,18,29)。通过动物实验验证,知母中所含有的菝葜皂苷元对小鼠实验性抑郁有一定作用,可以影响小鼠脑内多巴胺和单胺氧化酶的活性,而使该类皂苷元具有抗抑郁活性(Biol.Pharm.Bull., 2006,29,2304-2306)。伊佳等人的研究发现,知母皂苷B-II具有抗抑郁活性,其作用机制可能与增强脑内5-HT和DA神经系统作用有关(CN101214253A;药学实践杂志,2010,28,283-287)。

[0005] 本领域还需要对抗抑郁化合物进行深入研究和开发。

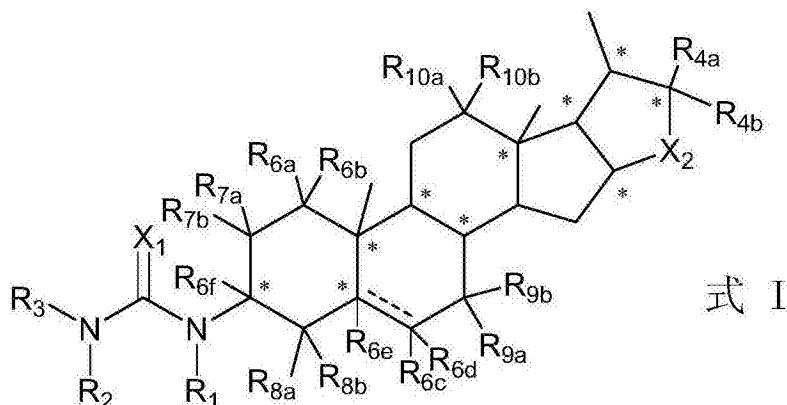
发明内容

[0006] 本发明的目的在于提供一种菝葜皂苷元类化合物及其药学上可接受的盐。

[0007] 本发明的第一方面,提供一种式I所示的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化

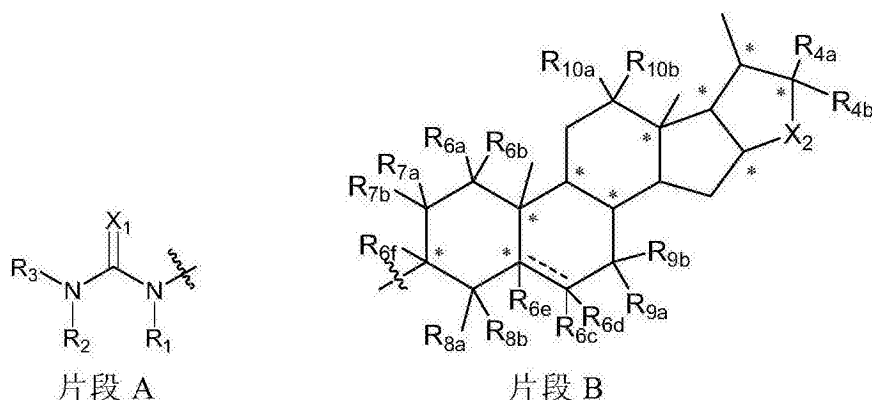
物、光学纯异构体、立体异构体或它们的混合物，

[0008]



[0009] 所述式I所示的化合物由以下片段A和片段B连接而成，

[0010]



[0011] 其中， R_1 、 R_2 、 R_3 各自独立地选自氢、烷基、取代的烷基、芳基烷基、取代的芳基烷基、环烷基、取代的环烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环、取代的杂环，或者 R_2 、 R_3 与相连的N形成含有1-3个N、0-2个O和/或0-2个S原子的3-7元饱和或不饱和杂环，所述“杂环”未取代或者被以下基团单取代或者多取代：氢、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环、取代的杂环、烷酰基、取代的烷酰基、烷氧基羰基、芳基烷氧基羰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、氨基甲酰基、取代的氨基甲酰基、羧基、酰胺、取代的酰胺、磺酰胺基、取代的磺酰胺基，

[0012] R_{4a} 、 R_{4b} 各自独立地选自氢、羟基、烷基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、取代的炔基，或者 R_{4a} 、 R_{4b} 与相连的C形成含有0-3个N、0-2个O和/或0-2个S原子的3-7元饱和或不饱和杂环，所述“杂环”未取代或者被以下基团单取代或者多取代：氢、羟基、烷基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、取代的炔基，

[0013] X_1 为O、S、 NR_5 ， R_5 选自氢、烷基、氰基、羟基、烷氧基，

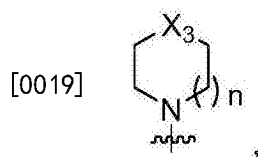
[0014] X_2 为O、NH，

[0015] R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 、 R_{6d} 、 R_{6e} 、 R_{6f} 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{8a} 、 R_{8b} 、 R_{9a} 、 R_{9b} 、 R_{10a} 、 R_{10b} 各自独立地选自无、氢、卤素、烷基、取代的烷基、羟基、巯基、烷基巯基、烷氧基、取代的烷氧基、氨基、取代的氨基、烷基氨基、取代的烷基氨基、二取代的氨基、烷基酰氧基、芳基酰氧基、杂芳基酰氧基、糖基，或者 R_{6a} 、 R_{6b} 两两之间和/或 R_{7a} 、 R_{7b} 两两之间和/或 R_{8a} 、 R_{8b} 两两之间和/或 R_{9a} 、 R_{9b} 两两之间和/或 R_{10a} 、 R_{10b} 两两之间合并成羰基，

[0016] “==”表示单键或者双键；

[0017] 各*独立地表示消旋、S或R构型。

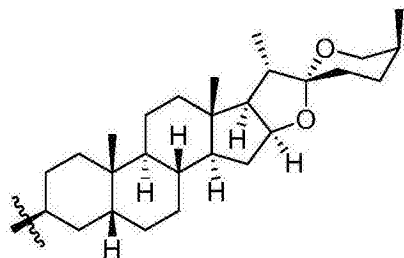
[0018] 在另一优选例中, R_2 为氢时, R_3 为烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环、取代的杂环基;或者 R_2 、 R_3 与相连的N形成以下结构:



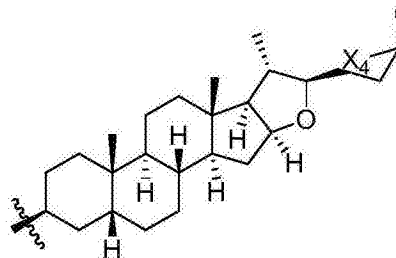
[0020] 其中, X_3 为 $C=O$ 、 CH_2 、 O 或 NR_{11} , R_{11} 选自烷基、取代的烷基、芳基烷基、取代的芳基烷基、环烷基、取代的环烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环、取代的杂环、烷酰基、取代的烷酰基、烷氧基羰基、芳基烷氧基羰基、氨基甲酰基、取代的氨基甲酰基、羧基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、酰胺、取代的酰胺、磺酰胺基、取代的磺酰胺基;

[0021] $n=0, 1$ 或 2 。

[0022] 在另一优选例中, 所述片段B选自下组:

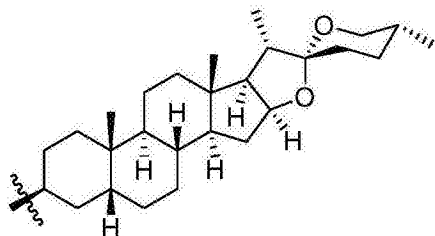


片段B1

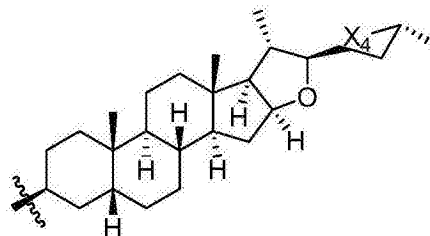


片段B2

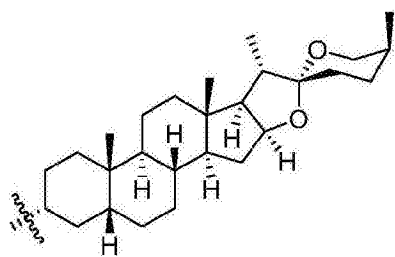
[0023]



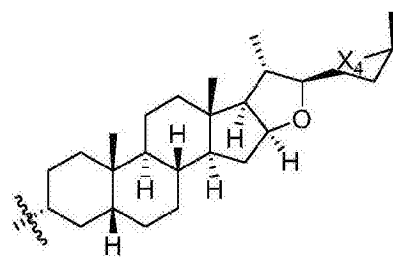
片段B3



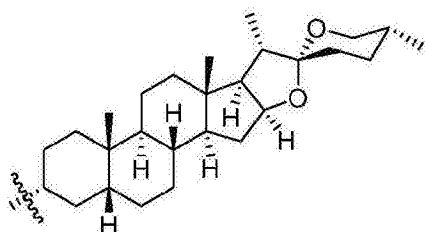
片段B4



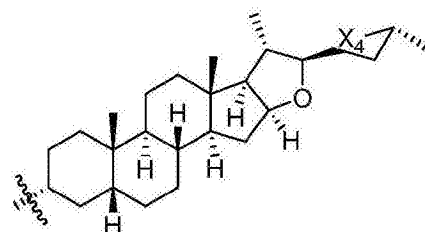
片段B5



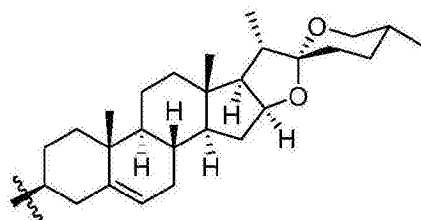
片段B6



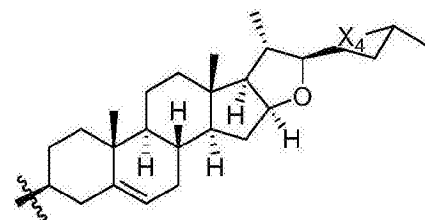
片段B7



片段B8

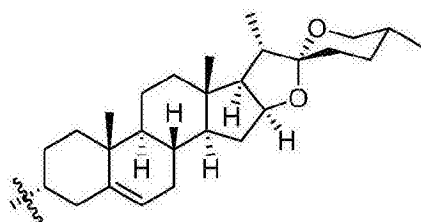


片段B9

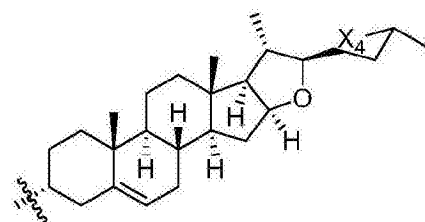


片段B10

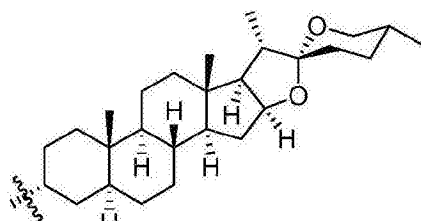
[0024]



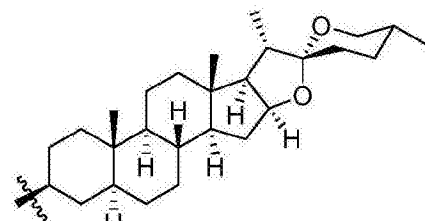
片段B11



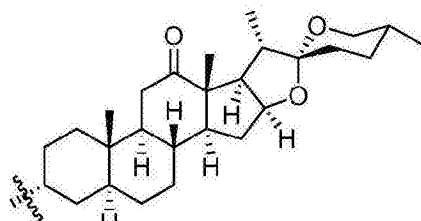
片段B12



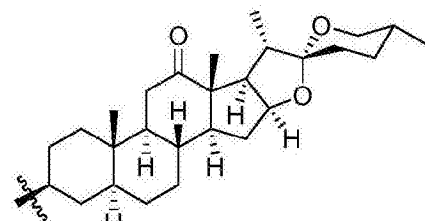
片段B13



片段B14



片段B15



片段B16

[0025] 式中, X_4 为 CH_2OR_{12} 、 $CH_2N(R_{13})(R_{14})$ 、醛基、 $COOR_{12}$ 、 $CON(R_{13})(R_{14})$, R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 相互独立, 选自氢、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、取代的

炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环、取代的杂环、烷酰基、取代的烷酰基、烷氧基羰基、芳基烷氧基羰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、氨基甲酰基、取代的氨基甲酰基。

[0026] 在另一优选例中, R_1 、 R_2 、 R_3 各自独立地选自氢、C3-C8环烷基、C6-C10芳基、C3-C8的饱和杂环基、C1-C4烷基, 其中环烷基、芳基、饱和杂环基、烷基任选地被选自下组的基团单取代、二取代或三取代: 卤素、羟基、C1-C4烷基、C6-C10芳基、 $-C(=O)-O-C1-C4$ 烷基; 或者 R_2 、 R_3 与相连的N形成含有1-3个N、0-2个O和/或0-2个S原子的3-7元饱和或不饱和杂环, 所述“杂环”未取代或者被以下基团单取代或者多取代: 氢、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、C2-C4烯基、C2-C4炔基、羟基;

[0027] R_{4a} 、 R_{4b} 各自独立地选自氢、羟基、取代或未取代的C1-C6烷基, 所述取代是指具有选自下组的一个、两个或三个取代基: 卤素、羟基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基; 或者 R_{4a} 、 R_{4b} 与相连的C形成含有1-2个O和/或1-2个S原子的3-7元饱和或不饱和杂环, 所述“杂环”未取代或者被以下基团单取代或者多取代: 氢、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、C2-C4烯基、C2-C4炔基、羟基;

[0028] X_1 为O、S、 NR_5 , R_5 选自氢、烷基、羟基,

[0029] R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 、 R_{6d} 、 R_{6e} 、 R_{6f} 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{8a} 、 R_{8b} 、 R_{9a} 、 R_{9b} 、 R_{10a} 、 R_{10b} 为无、氢、烷基、取代的烷基、羟基或巯基, 或者 R_{6a} 、 R_{6b} 两两之间和/或 R_{7a} 、 R_{7b} 两两之间和/或 R_{8a} 、 R_{8b} 两两之间和/或 R_{9a} 、 R_{9b} 两两之间和/或 R_{10a} 、 R_{10b} 两两之间合并成羰基,

[0030] “ $\equiv$ ”表示单键或者双键。

[0031] 在另一优选例中, X_1 为O;

[0032] R_1 为氢;

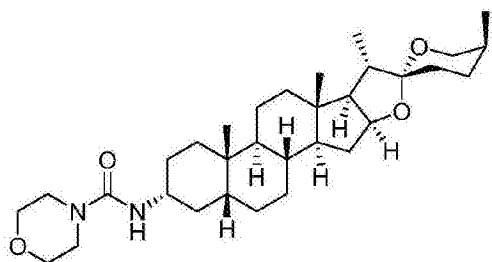
[0033] R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{6c} 、 R_{6d} 、 R_{6e} 、 R_{6f} 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{8a} 、 R_{8b} 、 R_{9a} 、 R_{9b} 、 R_{10a} 、 R_{10b} 均为氢;

[0034] R_2 、 R_3 各自独立地选自氢、C3-C8环烷基、C6-C10芳基、C3-C8的饱和杂环基、C1-C4烷基, 其中环烷基、芳基、饱和杂环基、烷基任选地被选自下组的基团单取代、二取代或三取代: 卤素、羟基、C1-C4烷基、C6-C10芳基、 $-C(=O)-O-C1-C4$ 烷基; 或者 R_2 、 R_3 与相连的N形成含有1-3个N、0-2个O和/或0-2个S原子的3-7元饱和或不饱和杂环, 所述“杂环”未取代或者被以下基团单取代或者多取代: 氢、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、羟基。

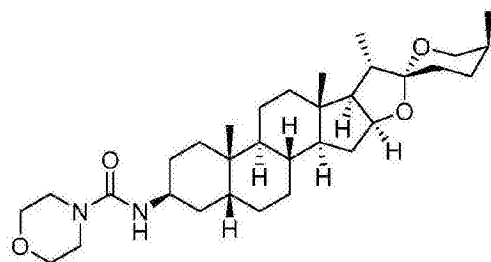
[0035] 在另一优选例中, 片段B为片段B1-片段B8中的任一片段。

[0036] 在另一优选例中, R_1 为H、 R_2 为H、 R_3 为环己基。在另一优选例中, 片段B为片段B1、片段B3、片段B5或片段B7。

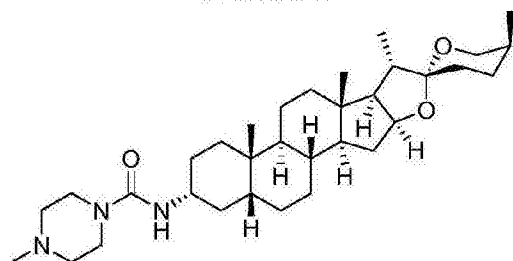
[0037] 在另一优选例中, 所述化合物为:



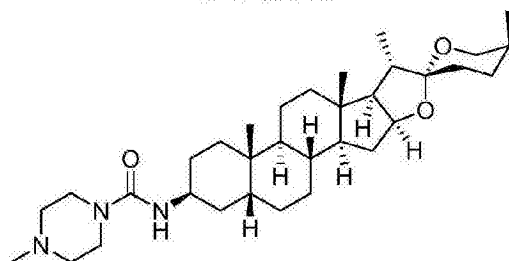
化合物C-1



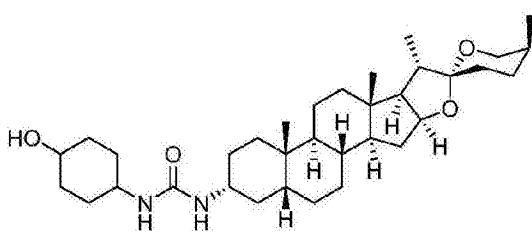
化合物C-2



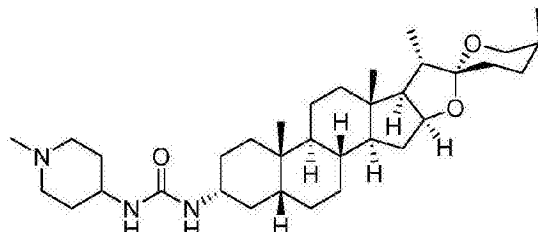
化合物C-3



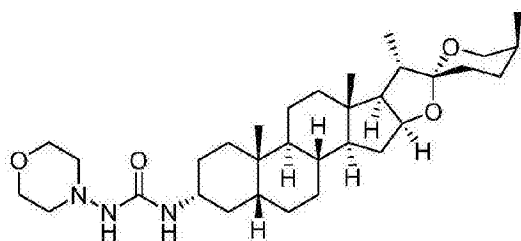
化合物C-4



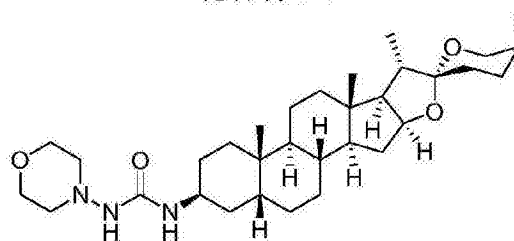
化合物C-5



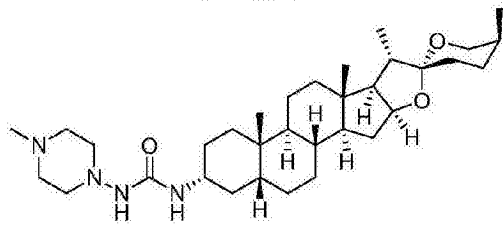
化合物C-6



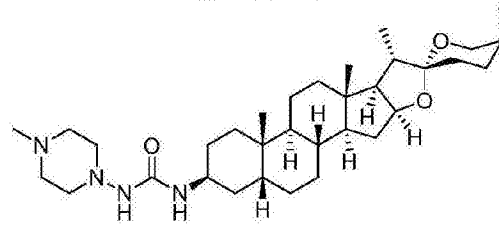
化合物C-7



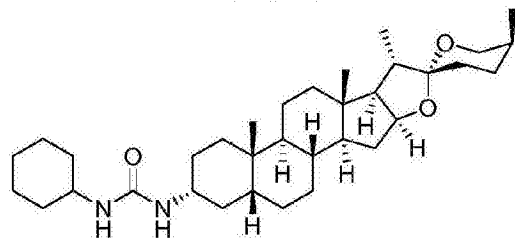
化合物C-8



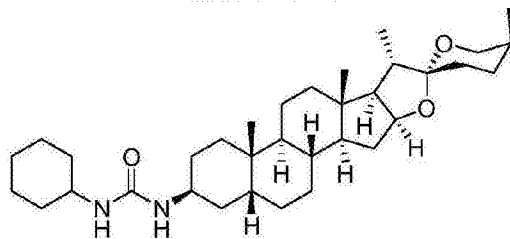
化合物C-9



化合物C-10

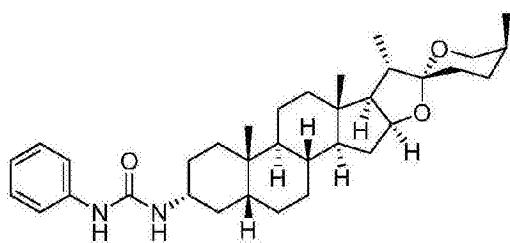


化合物C-11

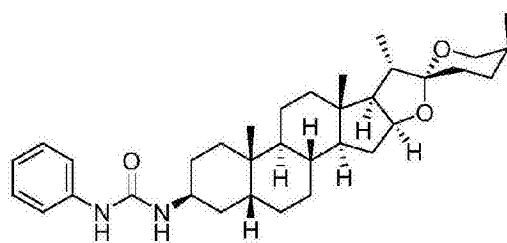


化合物C-12

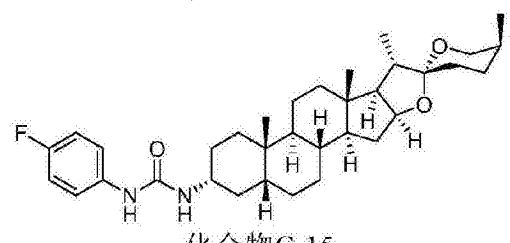
[0038]



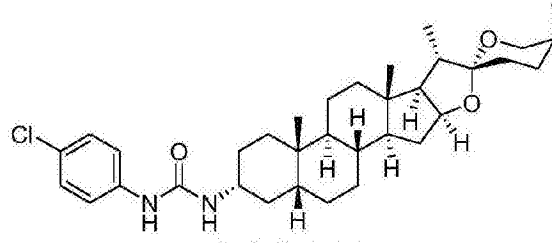
化合物C-13



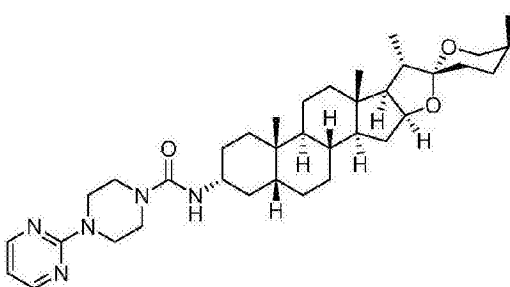
化合物C-14



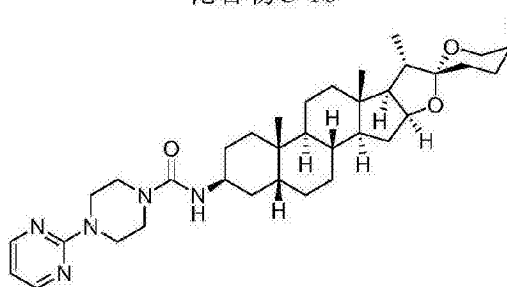
化合物C-15



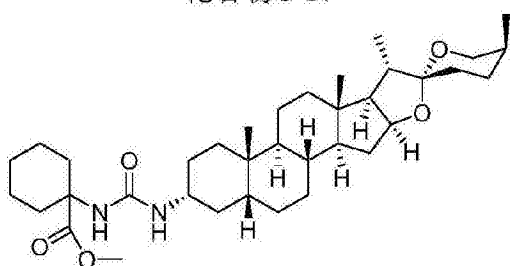
化合物C-16



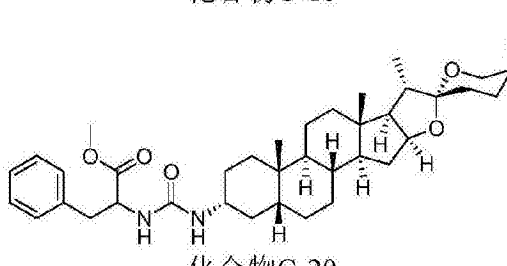
化合物C-17



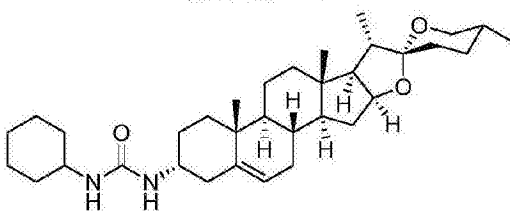
化合物C-18



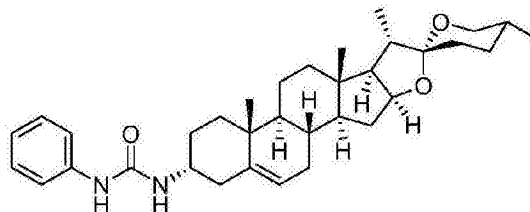
化合物C-19



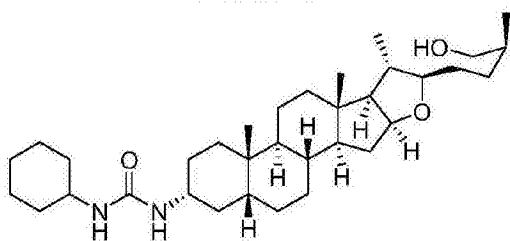
化合物C-20



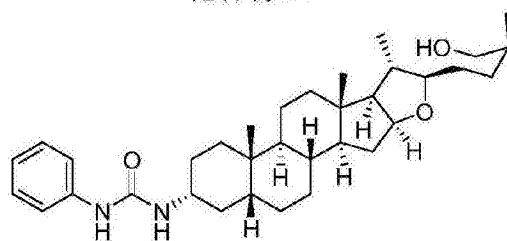
化合物C-21



化合物C-22

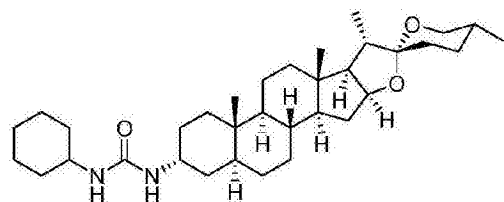


化合物C-23

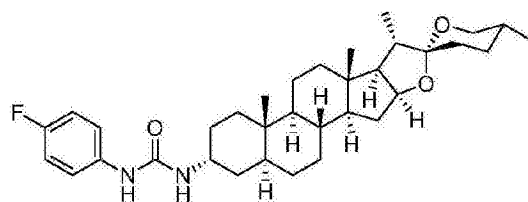


化合物C-24

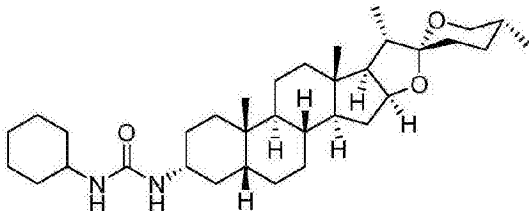
[0039]



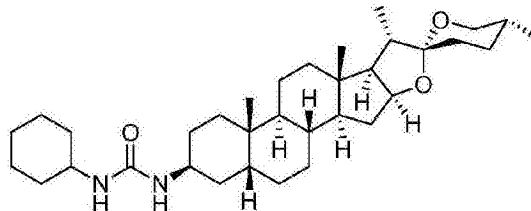
化合物C-25



化合物C-26

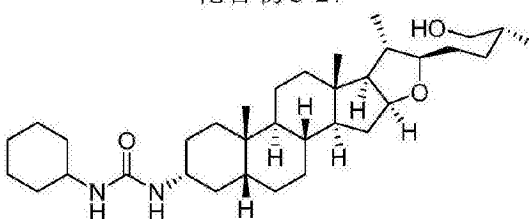


化合物C-27

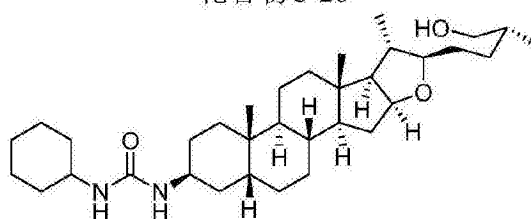


化合物C-28

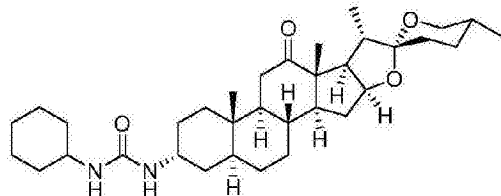
[0040]



化合物C-29

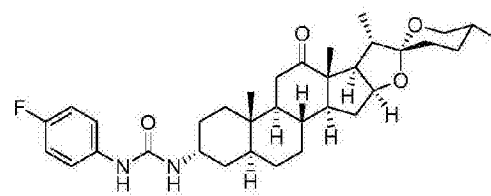


化合物C-30



化合物C-31

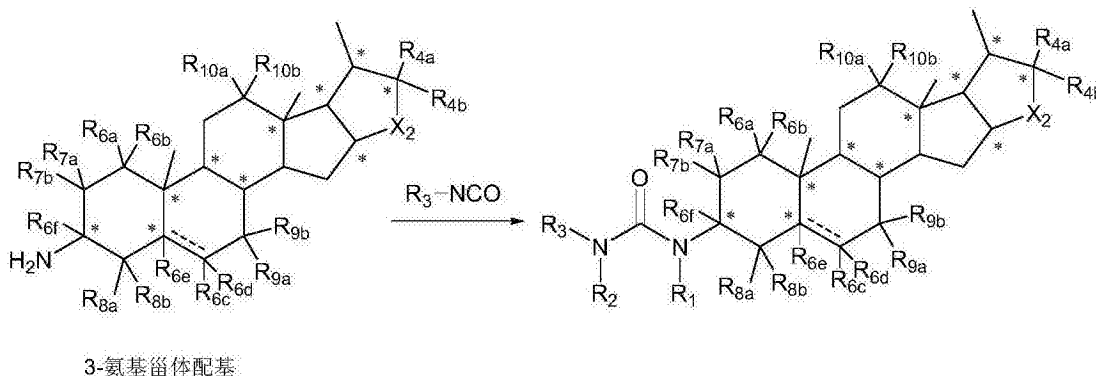
或



化合物C-32

[0041] 本发明的第二方面,提供第一方面所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、光学纯异构体或立体异构体的制备方法,所述制备方法包括以下步骤:

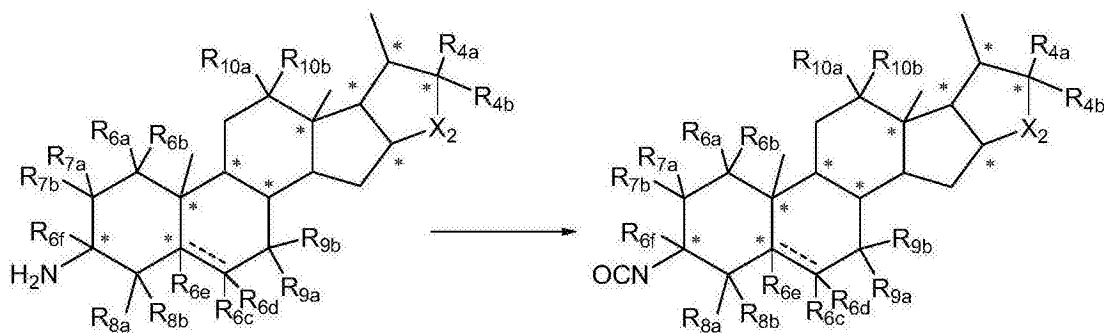
[0042]



[0043] (a) 3-氨基甾体配基与异氰酸酯反应得到第一方面所述的化合物,其中R₁和R₂为氢,其他取代基的定义如第一方面所述。

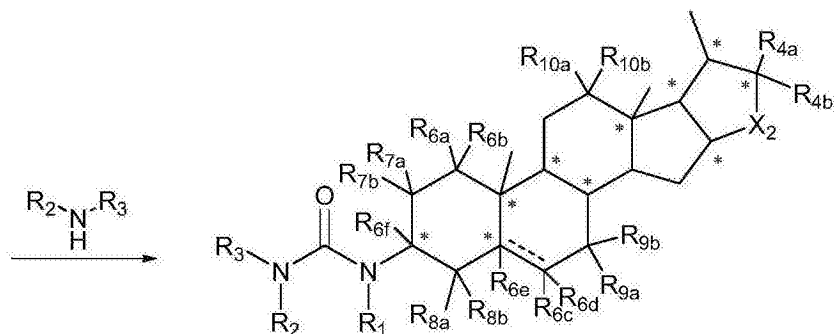
[0044] 上述3-氨基甾体配基可以为光学纯手性化合物或者各种比例混合的光学纯手性化合物。当为各种比例混合的光学纯手性化合物时,所述制备方法还包括对步骤a)得到的第一方面所述的化合物进行拆分得到光学纯手性化合物的步骤。

[0045] 本发明的第三方面,提供第一方面所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、光学纯异构体或立体异构体的制备方法,所述制备方法包括以下步骤:



[0046]

3-氨基甾体配基



[0047] (i) 由3-氨基甾体配基制备3-异氰酸酯甾体化合物；

[0048] (ii) 3-异氰酸酯甾体化合物与 NHR_2R_3 反应生成权利要求1所述的化合物，其中 R_1 为氢，其他取代基的定义如第一方面所述。

[0049] 上述3-氨基甾体配基可以为光学纯手性化合物或者各种比例混合的光学纯手性化合物。当为各种比例混合的光学纯手性化合物时，所述制备方法还包括对步骤ii)得到的第一方面所述的化合物进行拆分得到光学纯手性化合物的步骤。

[0050] 本发明的第四方面，提供一种药物混合物，所述药物混合物包含选自下组的两种或三种以上的化合物：第一方面所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、光学纯异构体、立体异构体。

[0051] 在另一优选例中，所述药物混合物是化合物C-1至化合物C-32中任意两种或三种以上化合物的混合物。

[0052] 本发明中药物混合物中的组分可以以任意质量比例进行混合。例如，当药物混合物是化合物C-1至化合物C-32中任意两种化合物的混合物时，质量比例为0.01:0.99-0.99:0.01，较佳为1:9-9:1、2:8-8:2、3:7-7:3或4:6-6:4。

[0053] 本发明的第五方面，提供一种药物组合物，所述药物组合物包含第一方面所述的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、光学纯异构体或立体异构体，或第四方面所述的药物混合物；以及药学上可接受的载体。

[0054] 在另一优选例，药物组合物可以更进一步地包含附加治疗剂，这些附加治疗剂选自：抗抑郁药、抗躁狂药、帕金森病治疗药、阿尔兹海默病治疗药或它们的组合。

[0055] 在另一优选例，药物组合物可以更进一步地包含附加治疗剂，所述的附加治疗剂是吗氯贝胺、托洛沙酮、氟西汀、帕罗西汀、西酞普兰、舍曲林、文拉法辛、曲米帕明、曲唑酮、丙咪嗪、地昔帕明、氯米帕明、阿米替林、去甲替林、多塞平、马普替林、洛沙平、阿莫沙平、米氮平、丁螺环酮、氯美扎酮、坦度螺酮、碳酸锂、他克林、石杉碱甲、加兰他敏、多奈哌齐、力帆

斯的明、美金刚、普拉克索、他利克索、罗匹罗尼,或它们的组合。

[0056] 本发明的第六方面,提供第一方面所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、光学纯异构体或立体异构体,第四方面所述的药物混合物或第五方面所述的药物组合物的用途,用于制备防护、处理、治疗或减轻患者疾病、病症或病状的药物的用途,所述的疾病、病症或病状选自抑郁症、焦虑症、帕金森病、阿尔兹海默病、亨廷顿病、精神分裂症、躁狂症、癌症、瘤转移、高血糖、高血脂、病毒性病症、细菌感染病症、血管生成性病症、自体免疫疾病、炎症性病症、与器官移植相关联的病状。

[0057] 在另一优选例中,所述的疾病、病症或病状选自抑郁症、焦虑症、帕金森病、阿尔兹海默病、亨廷顿病、精神分裂症、躁狂症。

[0058] 在另一优选例中,所述的疾病、病症或病状选自抑郁症、焦虑症、帕金森病、阿尔兹海默病、躁狂症。

[0059] 在另一优选例中,所述的疾病、病症或病状选自抑郁症。

[0060] 本发明的第七方面,提供一种预防和/或治疗抑郁症的方法,包括将第一方面所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、光学纯异构体或立体异构体,第四方面所述的药物混合物或第五方面所述的药物组合物给予有需要的患者。

[0061] 应理解,在本发明范围内中,本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合,从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅,在此不再一一累述。

附图说明

[0062] 图1为实施例29灌胃给药对ICR小鼠强迫游泳不动时间的影响结果图(“*”表示 $P < 0.05$; “**”表示 $P < 0.01$)。

[0063] 图2为实施例29灌胃给药对ICR小鼠悬尾不动时间的影响结果图(“*”表示 $P < 0.05$; “**”表示 $P < 0.01$)。

[0064] 图3为实施例30灌胃给药对大鼠强迫游泳不动时间的影响结果图(“*”表示 $P < 0.05$; “**”表示 $P < 0.01$)

[0065] 图4为实施例30灌胃给药对大鼠悬尾不动时间的影响结果图(“*”表示 $P < 0.05$; “**”表示 $P < 0.01$)

[0066] 图5为实施例31灌胃给药化合物C-11对社交失败抑郁动物模型的影响结果图(“*”表示 $P < 0.05$; “**”表示 $P < 0.01$)。

具体实施方式

[0067] 本申请的发明人经过广泛而深入地研究,首次研发出一种结构新颖的化合物,由脲基和甾体配基连接而成,结构如式I所示。本发明的化合物,可以用于防护、处理、治疗或减轻抑郁症等多种疾病、病症。在此基础上,完成了本发明。

[0068] 下面是本说明书中所用术语的定义。除非另外指出,本文所提供的基团或术语的初始定义适用于本书明说中单独地或作为其他基团的一部分的基团或者术语。

[0069] 术语“取代的”是指本发明说明书中提到的任一取代基,包括但不限于,卤素、硝基、氰基、羧基、氧代基、烷基、环烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环、羟基、烷氧基、芳氧

基、烷酰氧基、芳酰氧基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、芳基烷基氨基、二取代的胺(其中所述的两个氨基取代基选自烷基、芳基或芳基烷基)、烷酰基、烷氧基羰基、芳基烷氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、氨基甲酰基、酰胺、磺酰胺基。

[0070] 术语“卤素”或“卤”是指氟、氯、溴、碘。

[0071] 术语“烷基”是指直链或者支链未取代的具有1-20个碳原子、优选1-7个碳原子的烃基团。“烷基”的实例包括但是不要局限于甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-丁基等等。

[0072] 术语“取代的烷基”是指由1-4个取代基取代的烷基,所述的取代基诸如:卤素、硝基、氰基、羧基、氧代基、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环、取代的杂环、羟基、烷氧基、芳氧基、烷酰氧基、芳酰氧基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、芳基烷基氨基、二取代的胺(其中所述的两个氨基取代基选自烷基、芳基或芳基烷基)、烷酰基、取代的烷酰基、烷氧基羰基、芳基烷氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、氨基甲酰基、取代的氨基甲酰基、酰胺、取代的酰胺、磺酰胺基、取代的磺酰胺基。

[0073] 术语“链烯基”是指具有2-20个碳原子、优选2-15个碳原子、最优选2-8个碳原子,且具有1-4个双键的直链或支链烃基团。

[0074] 术语“取代的链烯基”是指由1-2个取代基取代的链烯基,所述取代基例如:卤素、硝基、氰基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、

[0075] 烷氧基、芳氧基、烷酰氧基、芳酰氧基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、芳基烷基氨基、二取代的胺(其中所述的两个氨基取代基选自烷基、芳基或芳基烷基)。

[0076] 术语“炔基”是指具有2-20个碳原子、优选2-15个碳原子、最优选2-8个碳原子,且具有1-4个三键的直链或支链烃基团。

[0077] 术语“取代的炔基”是指由以下取代基取代的炔基,所述取代基例如:卤素、硝基、氰基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、烷酰氧基、芳酰氧基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、芳基烷基氨基、二取代的胺(其中所述的两个氨基取代基选自烷基、芳基或芳基烷基)。

[0078] 术语“芳基”是指在环部分中具有6-12个碳原子的单环或双环芳烃基团。芳基包括二环基团,该二环将基团中包括稠合至饱和的或部分不饱和的芳族环,或者芳族碳环或杂环的环。通常芳基基团包括但是不局限于以下的基团:苯、萘、蒽、联苯基、1,2-二氢萘、1,2,3,4-四氢萘基等等。

[0079] 术语“取代的芳基”是指由1-4个取代基取代的芳基,所述取代基例如:卤素、卤素、硝基、氰基、脒基、羧基、三氟甲氧基、三氟甲基、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环、取代的杂环、羟基、烷氧基、芳氧基、烷酰氧基、芳酰氧基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、芳基烷基氨基、二取代的胺(其中所述的两个氨基取代基选自烷基、芳基或芳基烷基),烷酰基、取代的烷酰基、烷氧基羰基、芳基烷氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、氨基甲酰基、取代的氨基甲酰基、酰胺、取代的酰胺、磺酰胺基、取代的磺酰胺基。

[0080] 术语“环烷基”是指非芳族的、饱和的或部分不饱和的环烃基团,所述环烷基可以任意地被一个或多个本申请所述的取代基取代,其具有3-30个碳原子成为单环的环,或者

7-12个碳原子成为二环的环。单环环烷基的实例包括但是不局限于环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、1-环己-1-烯基、环庚基、环辛基。示例性的成桥二环环烷基包括但是不局限于二环[2.2.1]庚烷、二环[2.2.2]辛烷、二环[3.2.2]壬烷。

[0081] 术语“杂环”、“杂环的”和“杂环基”是指任选取代的、完全饱和的或不饱和的、芳族或非芳族环基团,例如它可以是4-7元单环、7-11元双环或10-15元三环体系,其在至少一个含碳原子的环中具有至少一个杂原子。含杂原子的杂环基的每个环可以具有1、2或3个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子。所述“杂环基”可以任意地被一个或多个本申请所述的取代基取代,“杂环基”的实例包括但是不局限于吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吗啉代、硫吗啉代、哌嗪基、高哌嗪基、环氧丙烷基、咪唑烷基、3-氮杂二环[3.1.0]己烷基、3-氮杂二环[4.1.0]庚烷基、氮杂二环[2.2.2]己烷基、N-吡啶基脒、嘧啶酮基和1,1-二氧化-硫吗啉基。

[0082] 术语“杂芳基”是指5-、6-、7-、8、9或10-元环的一价芳香基团,并且包括5-20个原子的稠合系统,含有一个或多个选自氮、氧、磷和硫的杂原子,可以任意地被一个或多个本申请所述的取代基取代。“杂芳基”的实例包括但是不局限于吡啶基、咪唑基、咪唑并吡啶基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、喹啉基、吲哚基等等。

[0083] 术语“氧代基”代表二价基=O。

[0084] 术语“氨基甲酰基”是指-OC(=O)NH₂基团。

[0085] 术语“酰胺”是指-C(=O)NH₂基团。

[0086] 术语“磺酰胺基”是指-SO₂NH₂基团。

[0087] 术语“取代的氨基甲酰基”、“取代的酰胺”、“取代的磺酰胺基”是指酰胺、磺酰胺或氨基甲酸酯分别至少有一个氢被选自烷基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基、取代的杂环基的基团所取代。

[0088] 术语“可接受的盐”,是指本发明化合物的药学上可接受有机或无机盐。示例性的盐包括但是不局限于硫酸盐、枸橼酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、酸式硫酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式枸橼酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、延胡索酸盐、葡萄糖酸盐、甲酸盐、甲磺酸盐和巴莫酸盐。“可接受的盐”可涉及包括另一分子例如马来酸盐或其他平衡离子。平衡离子在母体化合物中稳定电荷。“可接受的盐”可以有多于一个的荷电原子,多个荷电原子可具有多个平衡离子。

[0089] 如果本发明化合物是碱,需要的“可接受的盐”可通过适宜的方法制备,例如,用以下的无机酸处理该游离碱:盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸;或者用如下的有机酸:乙酸、马来酸、琥珀酸、扁桃酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、水杨酸、吡喃糖苷基酸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸、 α -羟基酸如枸橼酸或酒石酸、氨基酸如谷氨酸、芳香族酸如苯甲酸或肉桂酸、磺酸如甲磺酸或对甲苯磺酸。

[0090] 如果本发明化合物是酸,需要的“可接受的盐”可通过适宜的方法制备,例如,用如下的无机碱或者有机碱处理该游离酸:胺、碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物等。适宜的盐的示例性的示例包括但是不限于由氨基酸得到的有机盐,伯、仲、叔胺盐,以及环状胺例如哌啶、吗啉和哌嗪的盐,以及由钠、钙、钾、镁、锰、铁、铜、锌、铝和锂得到的无机盐。

[0091] 溶剂合物是指一个或多个溶剂分子与本发明化合物的结合物或络合物。形成溶剂合物的溶剂的示例包括但是不局限于水、异丙醇、乙醇、甲醇、二甲亚砜、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。本发明化合物可以以非溶剂化形式存在,也可以与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等以溶剂化形式存在,所以本发明将包括溶剂化和非溶剂化的形式。

[0092] 本发明的化合物可以含有不对称中心或手性中心,并且因此存在不同的立体异构体形式。本发明化合物的所有立体异构体形式,包括但不局限于,非对映体、对映体和位阻异构体,以及它们的混合物例如外消旋混合物,将形成本发明的一部分。在本文中,当任何特定手性原子的立体化学未确定时,所有立体异构体均被考虑。此外,本发明涉及所有的几何和位置异构体。本发明化合物可以以不同的互变异构体形式存在,并且所有这些形式均包括在本发明范围内。本发明化合物的所有立体异构体预期包括混合物形式或纯的或基本上纯的形式。可以通过物理方法例如分步结晶、非对映体衍生物的分离或结晶、或者通过HPLC制备柱、手性制备柱拆分制备纯的光学异构体。

[0093] 本发明所用的HPLC制备柱拆分光学异构体的条件如下:

[0094] 分析色谱条件如下:

[0095] 柱子:Waters Xbridge C18 5 μ m 4.6*250mm;柱温为30 $^{\circ}$ C;流速为1mL/min;流动相:乙腈(A)-水(B):86%A-95%A 30min;

[0096] ELSD检测器:雾化温度为55 $^{\circ}$ C;载气流量:2.4L/min。

[0097] 制备用色谱条件1如下:

[0098] 制备色谱柱:选自美国沃特斯Waters Xbridge C18 5 μ m 10*250mm、Waters Xbridge C18 5 μ m OBD30*150mm、Waters Xbridge C18 5 μ m OBD50*150mm、Waters Xbridge C18 5 μ m OBD50*250mm;

[0099] 流动相为水和乙腈,线性梯度洗脱程序:0~30min,14%水 $\rightarrow$ 5%水;流速为3.0mL/min。流动相在使用前需经,超声脱气;进样量为800 μ l。

[0100] 或者制备用色谱条件2如下:

[0101] 制备色谱柱:选自大赛璐手性制备柱CHIRALPAK AD-H 5 μ m 20*250mm、CHIRALPAK AD-H 5 μ m 30*250mm、CHIRALPAK AD 5 μ m 20*250mm、CHIRALPAK AS-H 5 μ m 20*250mm、CHIRALCEL OD-H 5 μ m 20*250mm,

[0102] 流动相为正己烷和异丙醇,流速为3.0mL/min。流动相在使用前需经,超声脱气;进样量为600 μ l。

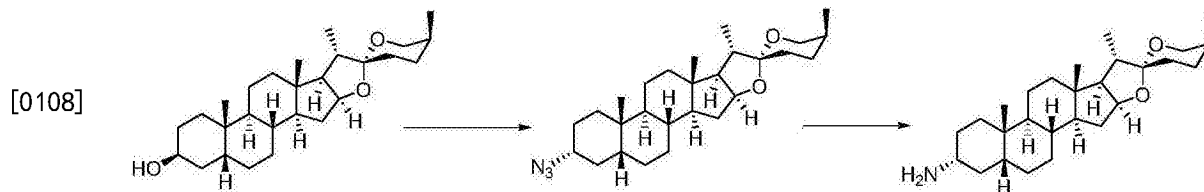
[0103] 本发明提到的上述特征,或实施例提到的特征可以任意组合。本案说明书所揭示的所有特征可与任何组合物形式并用,说明书中所揭示的各个特征,可以被任何提供相同、均等或相似目的的替代性特征取代。因此除有特别说明,所揭示的特征仅为均等或相似特征的一般性例子。

[0104] 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件如Sambrook等人,分子克隆:实验室手册(New York:Cold Spring Harbor Laboratory Press,1989)中所述的条件,或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明,否则百分比和份数是重量百分比和重量份数,所有温度均以摄氏度给出,试剂从商业供应商购置或者定制,例如国药、韶远、安耐吉、TCI、Sigma等等。

[0105] 除非另行定义,文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外,任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

[0106] 实施例1

[0107] 3 α -氨基菝葜皂苷元的制备

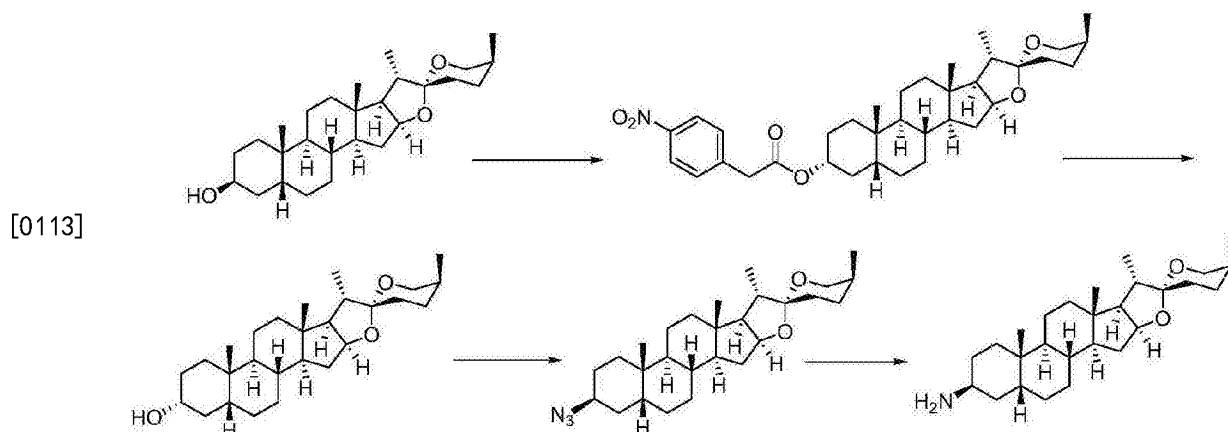


[0109] 称取菝葜皂苷元1.2g,加入30mlDCM溶解,加入2ml吡啶,室温搅拌溶解。冰浴条件下,缓慢滴加0.5ml甲磺酰氯,滴加完毕后,继续在冰浴条件下搅拌0.5h,再慢慢回复到室温继续反应4h。向反应液加入冰水搅拌30min,用DCM萃取,合并有机相无水硫酸钠干燥,硅胶柱层析得到产物1g。将其再次溶解于40mlDMF中,加入800mg的NaN₃,60℃下搅拌12h。冷却到室温,加入冰水搅拌30min,有白色固体析出,过滤,水洗,干燥后硅胶柱层析得到550mg的3 α -叠氮基菝葜皂苷元。将其溶解于20mlTHF/2ml水中,加入三苯基膦600mg,60℃下搅拌过夜。减压除去溶剂,剩余物经过硅胶柱层析纯化得到350mg的3 α -氨基菝葜皂苷元。

[0110] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 4.40 (1H, dd, J=6.0, 12.0Hz, H-16), 3.95 (1H, dd, J=3.0, 9.0Hz, H-26a), 2.70 (1H, m, H-3), 3.30 (1H, d, J=6.0Hz, H-26b), 1.08 (3H, d, J=6.0Hz, H-21), 0.99 (3H, d, J=6.0Hz, H-27), 0.93 (3H, s, H-19), 0.75 (3H, s, H-18). ¹³C NMR (300MHz, CDCl₃): δ 157.3 (C=O), 109.8 (C-22), 81.1 (C-16), 65.2 (C-26), 62.1 (C-17), 56.6 (C-14), 51.5 (C-3), 42.5 (C-5), 42.2 (C-20), 40.7 (C-13), 40.6 (C-9), 40.4 (C-12), 37.6 (C-4), 36.2 (C-1), 35.6 (C-8), 34.8 (C-10), 31.8 (C-15), 31.4 (C-2), 27.3 (C-6), 27.2 (C-23), 26.8 (C-7), 26.0 (C-25), 25.9 (C-24), 23.7 (C-19), 20.7 (C-11), 16.6 (C-18), 16.2 (C-27), 14.4 (C-21). LC-MS, 计算 (C₂₇H₄₅NO₂, M) 为415.3450, 发现 [M+H]⁺: 416.3528.

[0111] 实施例2

[0112] 3 β -氨基菝葜皂苷元的制备



[0114] 称取3g菝葜皂苷元溶解于80mlTHF中,加入三苯基膦2.6g,再加入DIAD4.3ml,最后加入对硝基苯乙酸1.6g,室温搅拌过夜。减压除去溶剂,残余物直接硅胶柱层析,得到产物1.2g。将其再溶解在20mlTHF/5mlH₂O中,加入氢氧化钠400mg,室温搅拌过夜。减压除去溶

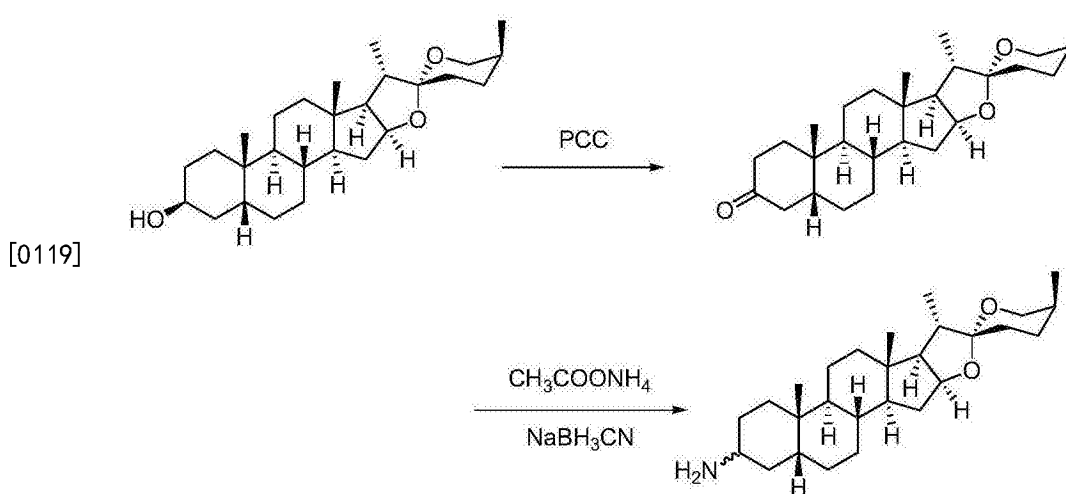
剂,加入DCM和水,分出DCM层,水层用DCM萃取,合并有机相,1M盐酸洗涤,饱和碳酸氢钠洗涤,饱和氯化钠洗涤,无水硫酸钠干燥。硅胶柱层析,洗脱剂P/E=5:1,得到3 α -羟基菝葜皂苷元,其数据如下所示:

[0115] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 4.40 (1H, dd, $J=6.0, 12.0\text{Hz}$, H-16), 3.95 (1H, dd, $J=3.0, 9.0\text{Hz}$, H-26a), 2.70 (1H, m, H-3), 3.30 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$, H-26b), 1.08 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$, H-21), 0.99 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$, H-27), 0.93 (3H, s, H-19), 0.75 (3H, s, H-18). ^{13}C NMR (300MHz, CDCl_3): δ 157.3 (C=O), 109.8 (C-22), 81.1 (C-16), 65.2 (C-26), 62.2 (C-17), 56.5 (C-14), 71.8 (C-3), 42.2 (C-5), 42.1 (C-20), 40.7 (C-13), 40.6 (C-9), 40.4 (C-12), 36.5 (C-4), 35.5 (C-1), 35.6 (C-8), 34.8 (C-10), 31.9 (C-15), 30.6 (C-2), 27.3 (C-6), 27.2 (C-23), 26.8 (C-7), 26.0 (C-25), 25.9 (C-24), 23.5 (C-19), 20.7 (C-11), 16.6 (C-18), 16.2 (C-27), 14.4 (C-21). LC-MS, 计算 ($\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_3$, M) 为416.3290, 实测 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 417.3334.

[0116] 称取菝葜皂苷元1.2g, 加入30ml DCM溶解, 加入2ml 吡啶, 室温搅拌溶解。冰浴条件下, 缓慢滴加0.5ml 甲磺酰氯, 滴加完毕后, 继续在冰浴条件下搅拌0.5h, 再慢慢回复到室温继续反应4h。向反应液加入冰水搅拌30min, 用DCM萃取, 合并有机相无水硫酸钠干燥, 硅胶柱层析得到产物900mg。将其再次溶解于40ml DMF中, 加入800mg的 NaN_3 , 60°C 下搅拌12h。冷却到室温, 加入冰水搅拌30min, 有白色固体析出, 过滤, 水洗, 干燥后硅胶柱层析得到450mg的3 β -叠氮基菝葜皂苷元。将其溶解于20ml THF/2ml 水中, 加入三苯基膦600mg, 60°C 下搅拌过夜。减压除去溶剂, 剩余物经过硅胶柱层析纯化得到250mg的3 β -氨基菝葜皂苷元。

[0117] 实施例3

[0118] 3-氨基菝葜皂苷元(混合物)的制备



[0120] 称取菝葜皂苷元1g, 加入无水DCM20ml溶解, 在冰浴条件下缓慢加入PCC800mg, 然后缓慢升至室温反应, TLC点板追踪反应结束。向反应体系中加入DCM和水, 分出有几层, 水层用DCM萃取, 合并有机相, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压旋出溶剂, 硅胶柱层析分离, 得到产物菝葜皂苷元氧化产物790mg。

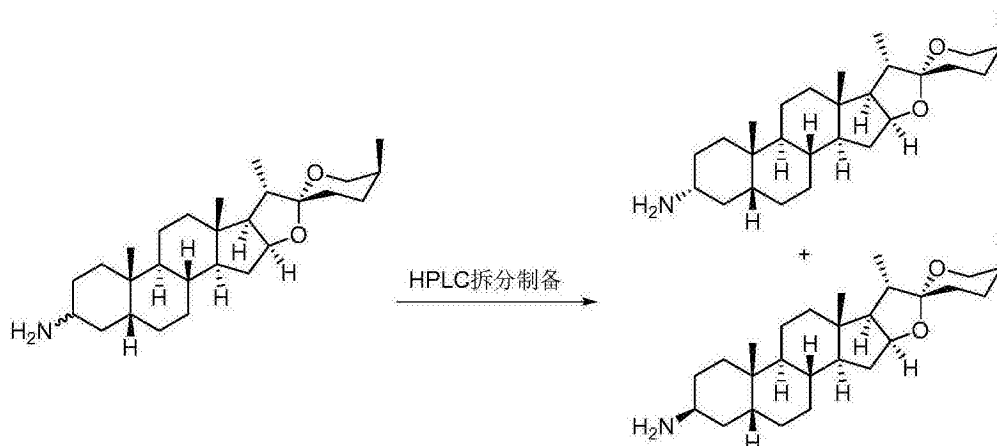
[0121] 称取氧化产物700mg, 加入无水甲醇40ml溶解, 加入乙酸铵1.3g, 室温搅拌1h, 加入氰基硼氢化钠120mg继续搅拌24h, 点板追踪反应结束。减压旋出溶剂, 向残留物中加入DCM和水, 分出有机层, 水层用DCM萃取, 合并有机层, 用NaOH水溶液洗涤, 饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压旋出有机溶剂, 粗产品经过硅胶柱层析分离得到350mg产物, 为非对映异

构体3 α -氨基菝葜皂苷元和3 β -氨基菝葜皂苷元的混合物。

[0122] 实施例4

[0123] HPLC制备柱拆分实施例3的3-氨基菝葜皂苷元(混合物)制备光学纯3 α -氨基菝葜皂苷元和3 β -氨基菝葜皂苷元

[0124]

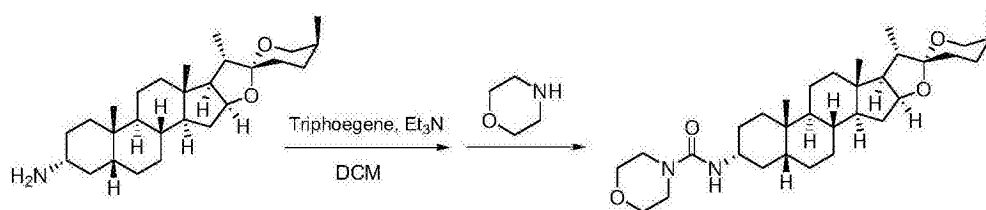


[0125] 取实施例3中经过硅胶柱层析分离得到的3-氨基菝葜皂苷元(混合物) 350mg, 经过HPLC制备柱拆分制备得到纯的光学异构体, 得到3 α -氨基菝葜皂苷元150mg; 3 β -氨基菝葜皂苷元130mg。

[0126] 实施例5

[0127] 化合物C-1的制备

[0128]

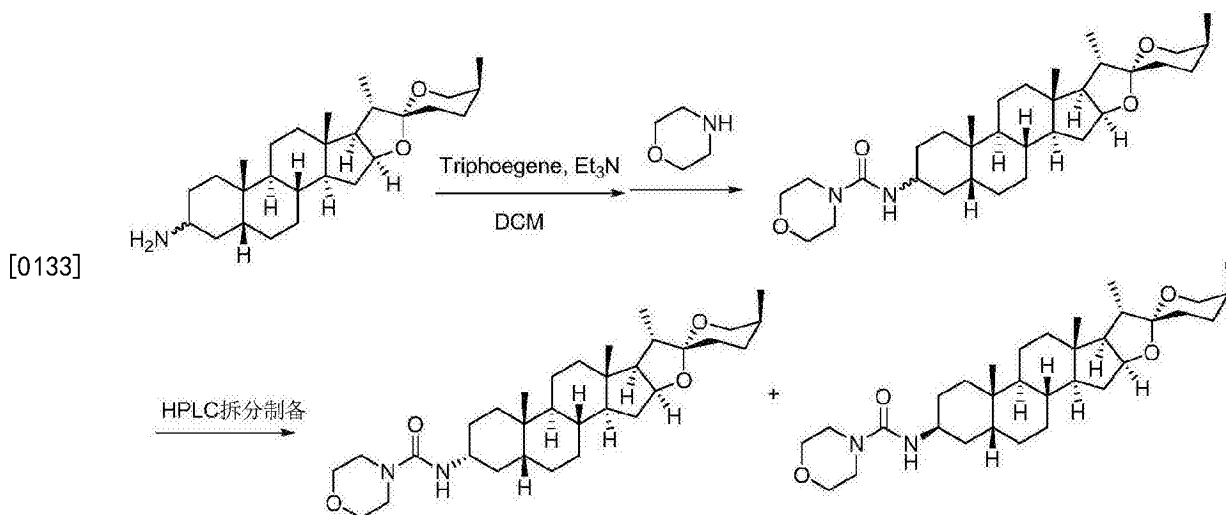


[0129] 称取三光气740mg溶解于20ml DCM中, 3 α -氨基菝葜皂苷元1.0g溶解于20ml DCM中, 然后缓慢滴加入到反应体系中, 三乙胺0.76ml溶解于20ml DCM, 然后缓慢滴加入反应体系中, 减压旋尽溶剂, 将残留物溶于DCM 30ml中, 吗啡啉0.22ml于30ml DCM的溶液缓慢滴加入反应体系中, 减压旋尽溶剂, 残留物柱层析分离, 得到化合物1.0g。

[0130] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 4.40 (1H, dd, J=6.0, 9.0Hz, H-16), 3.95 (1H, dd, J=3.0, 9.0Hz, H-26a), 3.49 (1H, m, H-3), 3.68 (1H, m, H-3', 5'), 3.31 (1H, m, H-2', 6'), 3.31 (1H, d, J=9.0Hz, H-26b), 1.08 (3H, d, J=6.0Hz, H-21), 0.99 (3H, d, J=6.0Hz, H-27), 0.95 (3H, s, H-19), 0.75 (3H, s, H-18). ¹³C NMR (300MHz, CDCl₃): δ 157.3 (C=O), 109.8 (C-22), 81.1 (C-16), 66.6 (C-3', C-5'), 65.2 (C-26), 62.2 (C-17), 56.6 (C-14), 50.7 (C-3), 44.1 (C-2', C-6'), 42.5 (C-5), 42.2 (C-20), 40.8 (C-9), 40.7 (C-13), 40.4 (C-12), 36.1 (C-4), 35.5 (C-8), 34.8 (C-1), 34.5 (C-10), 31.8 (C-15), 28.7 (C-2), 27.0 (C-6), 27.1 (C-23), 26.8 (C-7), 26.0 (C-25), 25.8 (C-24), 23.6 (C-19), 20.7 (C-11), 16.6 (C-18), 16.1 (C-27), 14.4 (C-21). LC-MS, 计算 (C₃₂H₅₂N₂O₄, M) 为528.3927, 发现 [M+H]⁺: 529.3979.

[0131] 实施例6

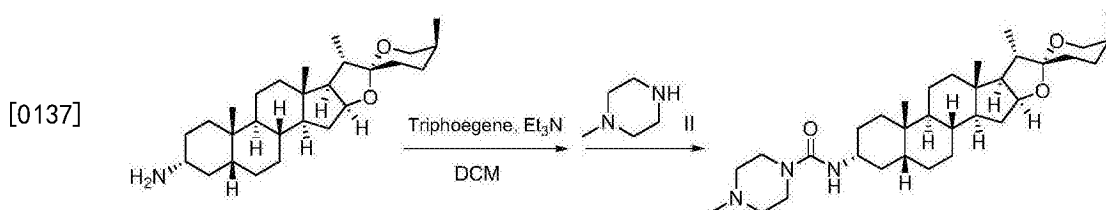
[0132] HPLC制备柱拆分制备化合物C-1和化合物C-2



[0134] 称取三光气75mg溶解于2ml DCM中,3-氨基菟葵皂苷元(α和β两种构象的混合物)100mg溶解于2mlDCM中,然后缓慢滴加入到反应体系中,三乙胺80u1溶解于2mlDCM,然后缓慢滴加入反应体系中,减压旋尽溶剂,将残留物溶于DCM3ml中。胺II 30u1于30mlDCM的溶液缓慢滴加入反应体系中,减压旋尽溶剂,残留物DCM溶解,1M盐酸洗涤,饱和碳酸氢钠洗涤,饱和氯化钠洗涤,无水硫酸钠干燥,粗产品经过硅胶柱层析分离,再经过HPLC制备柱拆分制备得到纯的光学异构体,得到化合物C-1有35mg,化合物C-2有30mg。所用的3-氨基菟葵皂苷元(α和β两种构象的混合物)来自实施例3的制备。

[0135] 实施例7

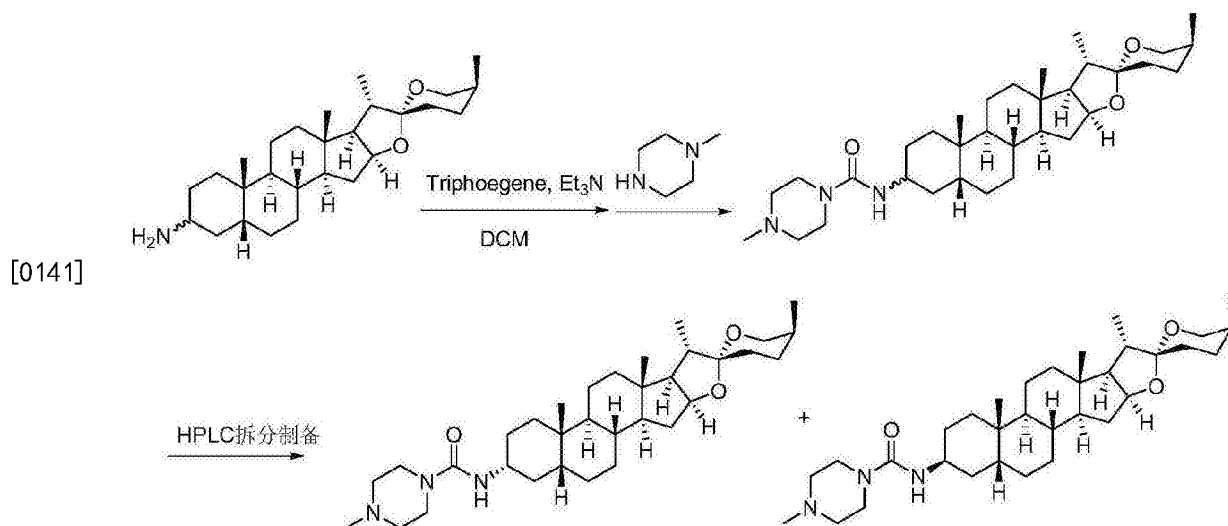
[0136] 化合物C-3的制备



[0138] 称取三光气720mg溶解于20ml DCM中,3α-氨基菟葵皂苷元1.0g溶解于20mlDCM中,然后缓慢滴加入到反应体系中,三乙胺0.74ml溶解于20ml DCM,然后缓慢滴加入反应体系中,减压旋尽溶剂,将残留物溶于DCM 30ml中。胺II 0.27ml于30ml DCM的溶液缓慢滴加入反应体系中,减压旋尽溶剂,残留物柱层析分离,得到750mg化合物2。LC-MS,计算(C₃₃H₅₅N₃O₃, M)为541.4243,发现[M+H]⁺:542.4307。

[0139] 实施例8

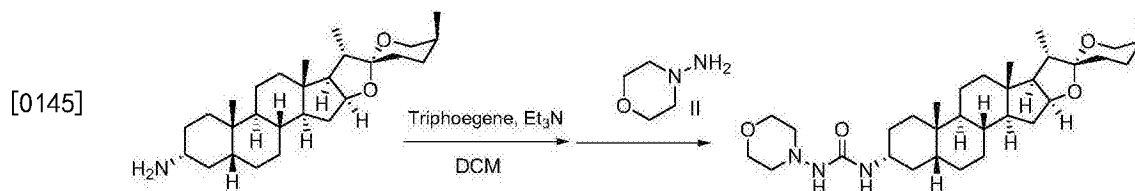
[0140] HPLC制备柱拆分制备化合物C-3和化合物C-4



[0142] 称取三光气75mg溶解于2ml DCM中,3-氨基菝葜皂苷元(α 和 β 两种构象的混合物)100mg溶解于2mlDCM中,然后缓慢滴加入到反应体系中,三乙胺80u1溶解于2mlDCM,然后缓慢滴加入反应体系中,减压旋尽溶剂,将残留物溶于DCM3ml中。胺II 40u1于3mlDCM的溶液缓慢滴加入反应体系中,减压旋尽溶剂,残留物DCM溶解,1M盐酸洗涤,饱和碳酸氢钠洗涤,饱和氯化钠洗涤,无水硫酸钠干燥,粗产品经过硅胶柱层析分离,再经过HPLC制备柱拆分制备得到纯的光学异构体,制备化合物C-3有30mg,化合物C-4有25mg。所用的3-氨基菝葜皂苷元(α 和 β 两种构象的混合物)来自实施例3的制备。

[0143] 实施例9

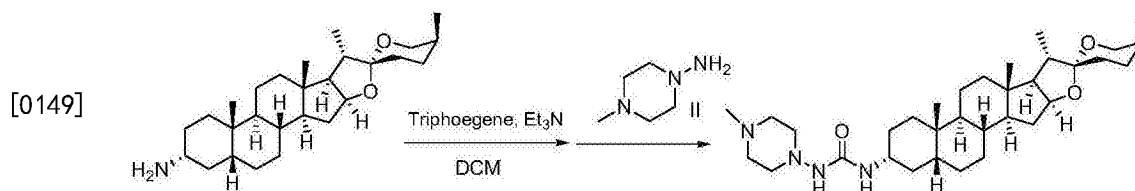
[0144] 化合物C-7的制备



[0146] 称取三光气840mg溶解于20ml DCM中,3 α -氨基菝葜皂苷元1.2g溶解于20mlDCM中,然后缓慢滴加入到反应体系中,三乙胺0.85ml溶解于20mlDCM,然后缓慢滴加入反应体系中,减压旋尽溶剂,将残留物溶于DCM50ml中。胺II 0.28ml于30mlDCM的溶液缓慢滴加入反应体系中,减压旋尽溶剂,残留物柱层析分离,得到890mg化合物C-7。LC-MS,计算(C₃₂H₅₃N₃O₄, M)为543.4036,发现[M+H]⁺:544.4190.

[0147] 实施例10

[0148] 化合物C-9的制备



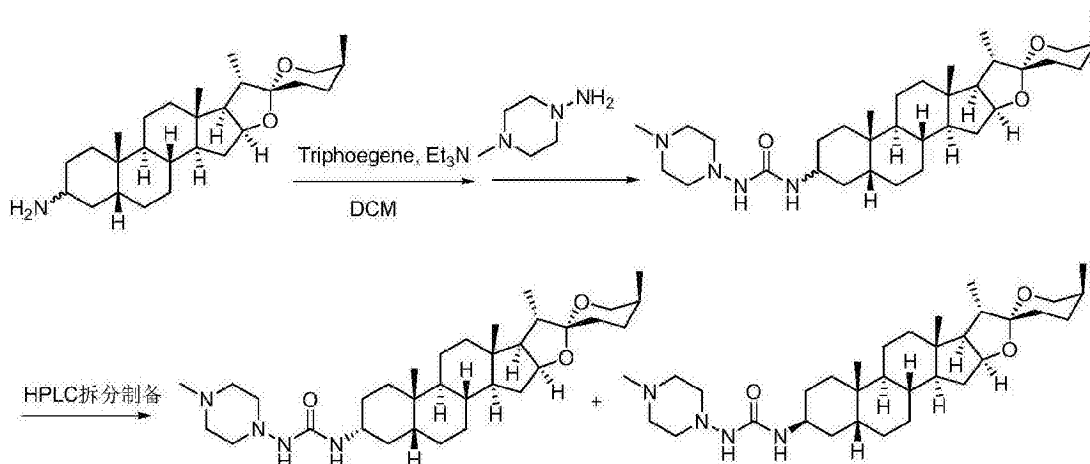
[0150] 称取三光气615mg溶解于20ml DCM中,3 α -氨基菝葜皂苷元860mg溶解于20mlDCM中,然后缓慢滴加入到反应体系中,三乙胺0.64ml溶解于20mlDCM,然后缓慢滴加入反应体系中,减压旋尽溶剂,将残留物溶于DCM50ml中。胺II 0.25ml于30mlDCM的溶液缓慢滴加入反

应体系中,减压旋尽溶剂,残留物柱层析分离,得到480mg化合物C-9。LC-MS,计算($C_{33}H_{56}N_4O_3$,M)为556.4352,发现 $[M+H]^+$:557.4420.

[0151] 实施例11

[0152] HPLC制备柱拆分制备化合物C-9和化合物C-10

[0153]

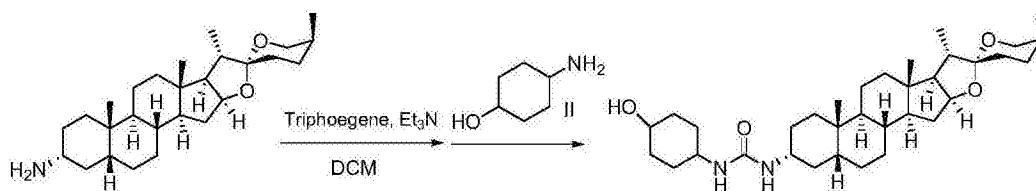


[0154] 称取三光气65mg溶解于20ml DCM中,3-氨基菝葜皂苷元(α 和 β 两种构象的混合物)85mg溶解于2mlDCM中,然后缓慢滴加入到反应体系中,三乙胺65u1溶解于20mlDCM,然后缓慢滴加入反应体系中,减压旋尽溶剂,将残留物溶于DCM 5ml中。胺II 30u1于3mlDCM的溶液缓慢滴加入反应体系中,减压旋尽溶剂,残留物DCM溶解,1M盐酸洗涤,饱和碳酸氢钠洗涤,饱和氯化钠洗涤,无水硫酸钠干燥,粗产品经过硅胶柱层析分离,再经过HPLC制备柱拆分制备得到纯的光学异构体,制备化合物C-9有20mg,化合物C-10有15mg。所用的3-氨基菝葜皂苷元(α 和 β 两种构象的混合物)来自实施例3的制备。

[0155] 实施例12

[0156] 化合物C-5的制备

[0157]

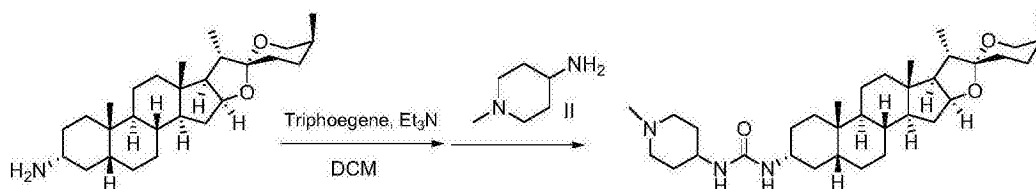


[0158] 制备方法同实施例9中化合物C-7的制备方法。LC-MS,计算($C_{34}H_{56}N_2O_4$,M)为556.4240,发现 $[M+H]^+$:557.4298.

[0159] 实施例13

[0160] 化合物C-6的制备

[0161]

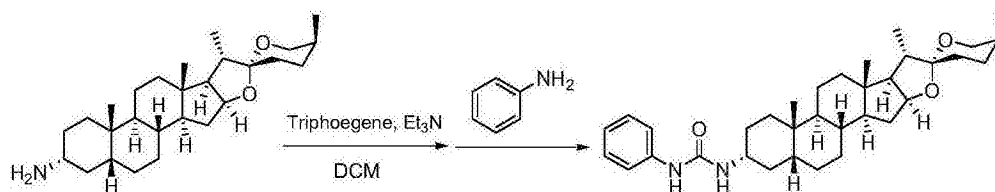


[0162] 制备方法同实施例9中化合物C-7的制备方法。LC-MS,计算($C_{34}H_{57}N_3O_3$,M)为555.4400,发现 $[M+H]^+$:556.4473.

[0163] 实施例14

[0164] 化合物C-13的制备

[0165]



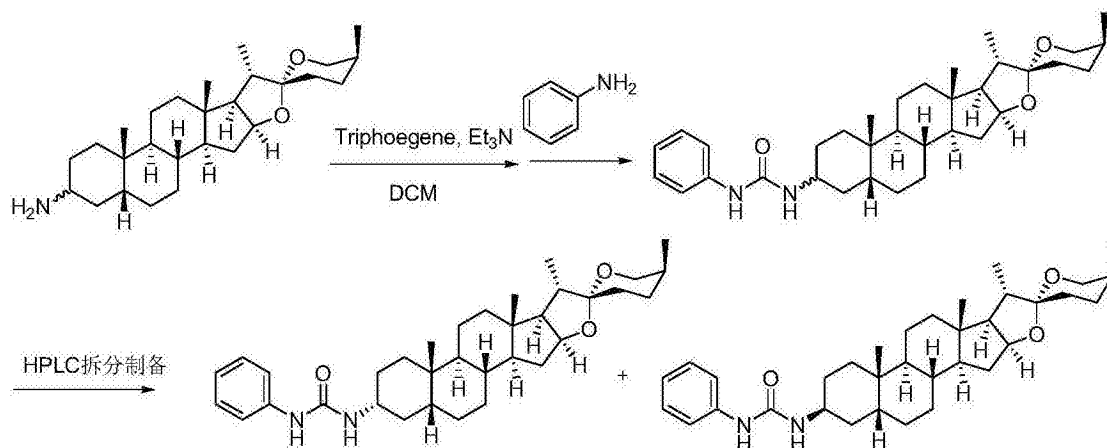
[0166] 称取三光气2.8g溶解于90ml DCM中,3 α -氨基菝葜皂苷元3.9g溶解于60mlDCM中,然后缓慢滴加入到反应体系中,三乙胺(2.2eq)溶解于60mlDCM,然后缓慢滴加入反应体系中,减压旋尽溶剂,将残留物溶于DCM120ml中。苯胺(2eq)于120mlTHF的溶液缓慢滴加入反应体系中,加入DCM稀释反应液,1M盐酸洗涤,饱和碳酸氢钠洗涤,饱和氯化钠洗涤,无水硫酸钠干燥。硅胶柱层析分离,得到2.5g化合物C-13。

[0167] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.30 (2H, m, H-2', H-6'), 7.25 (2H, m, H-3', H-5'), 7.01 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$, H-4'), 4.40 (1H, dd, $J=6.0, 9.0\text{Hz}$, H-16), 3.95 (1H, dd, $J=3.0, 9.0\text{Hz}$, H-26a), 3.61 (1H, m, H-3), 3.30 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$, H-26b), 1.08 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$, H-21), 1.00 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$, H-27), 0.89 (3H, s, H-19), 0.74 (3H, s, H-18). ^{13}C NMR (300MHz, CDCl_3): δ 155.8 (C=O), 132.9 (C-1'), 120.4 (C-2', C-6'), 129.3 (C-3', C-5'), 123.3 (C-4'), 109.9 (C-22), 81.2 (C-16), 65.3 (C-26), 62.2 (C-17), 56.4 (C-14), 50.4 (C-3), 42.5 (C-5), 42.2 (C-20), 40.7 (C-9), 40.7 (C-13), 40.3 (C-12), 36.1 (C-4), 35.5 (C-8), 34.8 (C-1), 34.4 (C-10), 31.9 (C-15), 28.6 (C-2), 27.2 (C-6), 27.1 (C-23), 26.8 (C-7), 26.1 (C-25), 25.9 (C-24), 23.7 (C-19), 20.7 (C-11), 16.6 (C-18), 16.2 (C-27), 14.5 (C-21). LC-MS, 计算 ($\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_3$, M) 为534.3821, 发现 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 535.3879.

[0168] 实施例15

[0169] HPLC制备柱拆分制备化合物C-13和化合物C-14

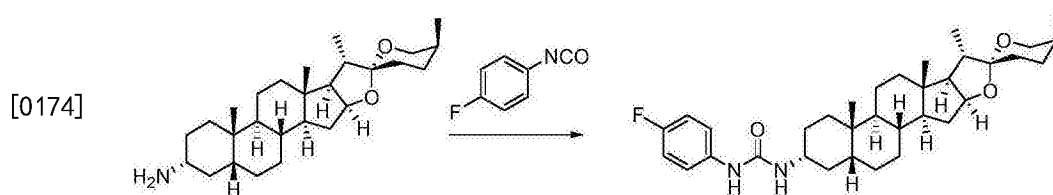
[0170]



[0171] 称取三光气300mg溶解于10ml DCM中,3-氨基菝葜皂苷元(两种构象的混合物)400mg溶解于10ml DCM中,然后缓慢滴加入到反应体系中,2.2当量的三乙胺溶解于10mlDCM,然后缓慢滴加入反应体系中,减压旋尽溶剂,将残留物溶于DCM 30ml中。2当量的苯胺于20mlTHF的溶液缓慢滴加入反应体系中,减压旋尽溶剂,残留物DCM溶解,1M盐酸洗涤,饱和碳酸氢钠洗涤,饱和氯化钠洗涤,无水硫酸钠干燥,粗产品经过硅胶柱层析分离,再经过HPLC制备柱拆分制备得到纯的光学异构体,得到化合物C-13有90mg,化合物C-14有80mg。所用的3-氨基菝葜皂苷元(α 和 β 两种构象的混合物)来自实施例3的制备。

[0172] 实施例16

[0173] 化合物C-15的制备

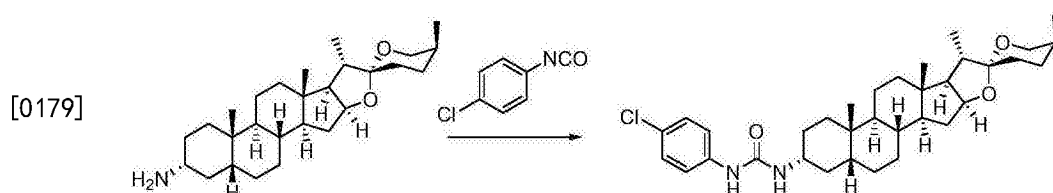


[0175] 称取1g 3 α -氨基菟葵皂苷元溶解于80mlDCM中,加入4-氟苯基异氰酸酯0.7ml以及三乙胺0.33ml,室温搅拌过夜。加入DCM稀释反应液,1M盐酸洗涤,饱和碳酸氢钠洗涤,饱和氯化钠洗涤,无水硫酸钠干燥。硅胶柱层析,洗脱剂P/E=3:1,得到720mg产物化合物C-15。

[0176] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.23 (2H, m, H-2', H-6'), 6.93 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$, H-3', H-5'), 4.40 (1H, dd, $J=6.0, 9.0\text{Hz}$, H-16), 3.95 (1H, dd, $J=3.0, 9.0\text{Hz}$, H-26a), 3.58 (1H, m, H-3), 3.30 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$, H-26b), 1.08 (3H, d, $J=3.0\text{Hz}$, H-21), 1.00 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$, H-27), 0.90 (3H, s, H-19), 0.74 (3H, s, H-18). ^{13}C NMR (300MHz, CDCl_3): δ 162.2 (C-4'), 157.8 (C=O), 135.1 (C-1'), 122.2 (C-2', C-6'), 115.9 (C-3', C-5'), 109.9 (C-22), 81.1 (C-16), 65.3 (C-26), 62.2 (C-17), 56.5 (C-14), 50.5 (C-3), 42.5 (C-5), 42.2 (C-20), 40.7 (C-9), 40.8 (C-13), 40.3 (C-12), 36.1 (C-4), 35.5 (C-8), 34.8 (C-1), 34.4 (C-10), 31.8 (C-15), 28.6 (C-2), 27.2 (C-6), 27.1 (C-23), 26.8 (C-7), 26.1 (C-25), 25.9 (C-24), 23.7 (C-19), 20.7 (C-11), 16.6 (C-18), 16.2 (C-27), 14.5 (C-21). LC-MS, 计算 ($\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{FN}_2\text{O}_3$, M) 为 552.3727, 发现 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 553.3779.

[0177] 实施例17

[0178] 化合物C-16的制备

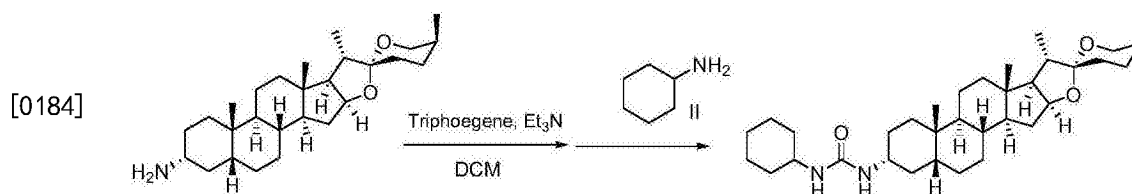


[0180] 称取1g 3 α -氨基菟葵皂苷元溶解于80mlDCM中,加入4-氯苯基异氰酸酯0.7ml以及三乙胺0.33ml,室温搅拌过夜。加入DCM稀释反应液,1M盐酸洗涤,饱和碳酸氢钠洗涤,饱和氯化钠洗涤,无水硫酸钠干燥。硅胶柱层析,洗脱剂P/E=3:1,得到产物1.1g化合物C-16。

[0181] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 7.23 (2H, m, H-3', H-5'), 7.20 (2H, m, H-2', H-6'), 4.40 (1H, dd, $J=6.0, 12.0\text{Hz}$, H-16), 3.95 (1H, dd, $J=3.0, 9.0\text{Hz}$, H-26a), 3.58 (1H, m, H-3), 3.31 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$, H-26b), 1.08 (3H, d, $J=3.0\text{Hz}$, H-21), 1.00 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$, H-27), 0.90 (3H, s, H-19), 0.74 (3H, s, H-18). ^{13}C NMR (300MHz, CDCl_3): δ 155.5 (C=O), 137.8 (C-1'), 129.2 (C-3', C-5'), 128.2 (C-4'), 121.2 (C-2', C-6'), 110.0 (C-22), 81.2 (C-16), 65.4 (C-26), 62.2 (C-17), 56.5 (C-14), 50.5 (C-3), 42.5 (C-5), 42.2 (C-20), 40.8 (C-9), 40.8 (C-13), 40.4 (C-12), 36.1 (C-4), 35.5 (C-8), 34.8 (C-1), 34.4 (C-10), 31.9 (C-15), 28.6 (C-2), 27.2 (C-6), 27.1 (C-23), 26.8 (C-7), 26.1 (C-25), 25.9 (C-24), 23.7 (C-19), 20.7 (C-11), 16.6 (C-18), 16.2 (C-27), 14.5 (C-21). LC-MS, 计算 ($\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{ClN}_2\text{O}_3$, M) 为 568.3432, 发现 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 569.3498.

[0182] 实施例18

[0183] 化合物C-11的制备

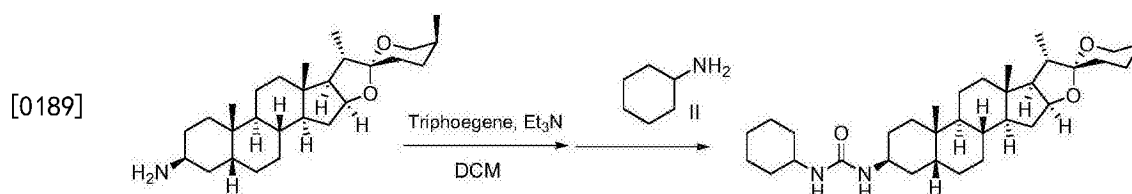


[0185] 称取三光气800mg溶解于50ml DCM中,3 α -氨基菟葵皂苷元1g于20mlDCM的溶液缓慢滴加入到反应体系中,三乙胺1ml缓慢滴加入反应体系中,减压旋尽溶剂,将残留物溶于DCM 150ml中。2当量的环己胺于20ml DCM的溶液缓慢滴加入反应体系中,减压旋尽溶剂,残留物DCM溶解,1M盐酸洗涤,饱和碳酸氢钠洗涤,饱和氯化钠洗涤,无水硫酸钠干燥,粗产品经过硅胶柱层析分离,洗脱剂P/E=3:1~2:1,得到产物750mg化合物C-11。

[0186] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 4.40 (1H, dd, $J=6.0, 12.0\text{Hz}$, H-16), 3.95 (1H, dd, $J=3.0, 9.0\text{Hz}$, H-26a), 3.49 (1H, m, H-3), 3.47 (1H, m, H-1'), 3.30 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$, H-26b), 1.08 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$, H-21), 0.99 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$, H-27), 0.94 (3H, s, H-19), 0.75 (3H, s, H-18). ^{13}C NMR (300MHz, CDCl_3): δ 157.2 (C=O), 109.9 (C-22), 81.1 (C-16), 65.3 (C-26), 62.2 (C-17), 56.6 (C-14), 50.4 (C-3), 49.1 (C-1'), 42.5 (C-5), 42.2 (C-20), 40.8 (C-9), 40.8 (C-13), 40.4 (C-12), 36.2 (C-4), 35.5 (C-8), 34.9 (C-1), 34.7 (C-10), 34.1 (C-2', C-6'), 31.9 (C-15), 28.8 (C-2), 27.2 (C-6), 27.1 (C-23), 26.8 (C-7), 26.1 (C-25), 25.9 (C-24), 25.7 (C-4'), 25.1 (C-3', C-5'), 23.7 (C-19), 20.7 (C-11), 16.6 (C-18), 16.2 (C-27), 14.4 (C-21). LC-MS, 计算 ($\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_3$, M) 为540.4291, 发现 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 541.4353.

[0187] 实施例19

[0188] 化合物C-12的制备



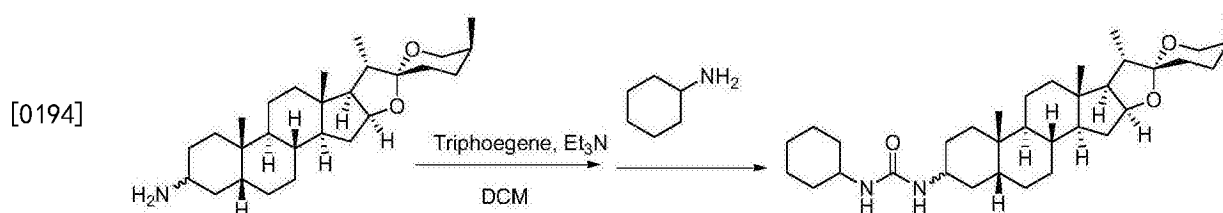
[0190] 称取三光气800mg溶解于50ml DCM中,3 β -氨基菟葵皂苷元1g于20mlDCM的溶液缓慢滴加入到反应体系中,三乙胺1ml缓慢滴加入反应体系中,减压旋尽溶剂,将残留物溶于DCM 150ml中。2当量的环己胺于20ml DCM的溶液缓慢滴加入反应体系中,减压旋尽溶剂,残留物DCM溶解,1M盐酸洗涤,饱和碳酸氢钠洗涤,饱和氯化钠洗涤,无水硫酸钠干燥,粗产品经过硅胶柱层析分离,洗脱剂P/E=3:1~2:1,得到产物700mg化合物C-12。

[0191] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 4.40 (1H, dd, $J=6.0, 9.0\text{Hz}$, H-16), 3.95 (1H, m, H-26a), 3.94 (1H, m, H-3), 3.52 (1H, m, H-1'), 3.30 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$, H-26b), 1.08 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$, H-21), 0.99 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$, H-27), 0.96 (3H, s, H-19), 0.75 (3H, s, H-18). ^{13}C NMR (300MHz, CDCl_3): δ 157.2 (C=O), 109.8 (C-22), 81.1 (C-16), 65.2 (C-26), 62.2 (C-17), 56.5 (C-14), 45.8 (C-3), 49.1 (C-1'), 42.5 (C-20), 40.3 (C-9), 40.8 (C-13), 40.0 (C-12), 37.9 (C-5), 35.4 (C-10), 35.3 (C-8), 31.5 (C-4), 31.3 (C-1), 34.1 (C-2', C-6'), 31.8 (C-15), 26.9 (C-7), 27.2 (C-23), 26.6 (C-7), 26.1 (C-25), 25.9 (C-24), 25.8 (C-4'), 25.6 (C-6), 25.1 (C-3'),

C-5'), 24.2 (C-19), 20.9 (C-11), 16.6 (C-18), 16.2 (C-27), 14.4 (C-21). LC-MS, 计算 ($C_{34}H_{56}N_2O_3$, M) 为 540.4291, 发现 $[M+H]^+$: 541.4331.

[0192] 实施例20

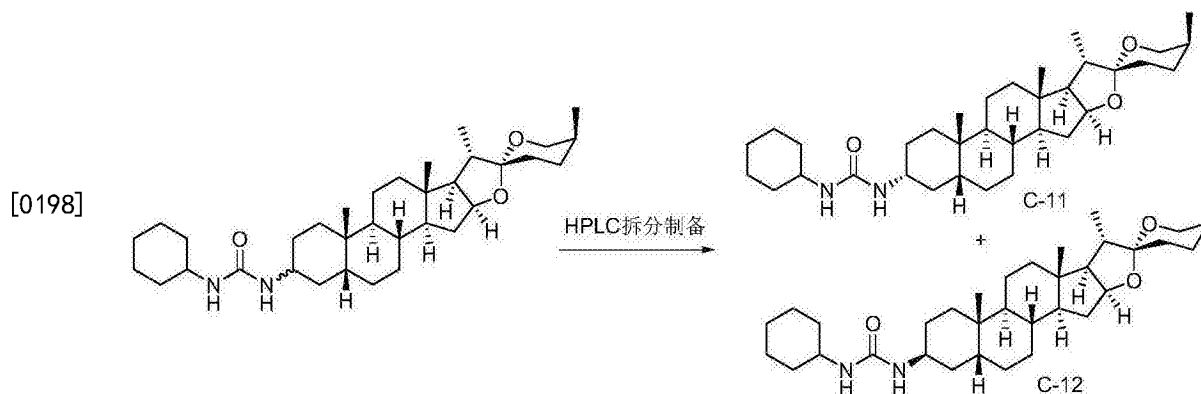
[0193] 3-环己基脬基菝葜皂苷元的制备 (化合物C-11和化合物C-12的混合物)



[0195] 称取三光气80mg溶解于5ml DCM中, 3-氨基菝葜皂苷元(两种构象的混合物) 100mg 于2ml DCM的溶液缓慢滴加入到反应体系中, 三乙胺85ul缓慢滴加入反应体系中, 减压旋尽溶剂, 将残留物溶于DCM 5ml中。2当量的环己胺于2ml THF的溶液缓慢滴加入反应体系中, 减压旋尽溶剂, 残留物DCM溶解, 1M盐酸洗涤, 饱和碳酸氢钠洗涤, 饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 粗产品经过硅胶柱层析分离, 得到产物3-环己基脬基菝葜皂苷元60mg, 为化合物C-11以及化合物化学C-12的混合物(质量比约为6:4)。所用的3-氨基菝葜皂苷元(α 和 β 两种构象的混合物) 来自实施例3的制备。

[0196] 实施例21

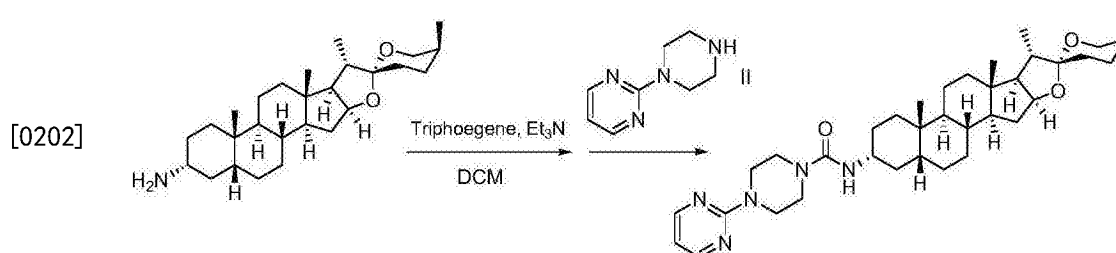
[0197] HPLC制备柱拆分实施例20的3-环己基脬基菝葜皂苷元制备化合物C-11和化合物C-12



[0199] 实施例20中经过硅胶柱层析分离制备的3-环己基脬基菝葜皂苷元60mg, 再经过HPLC制备柱拆分制备得到纯的光学异构体, 得到化合物C-11有30mg, 得到化合物C-12有20mg。

[0200] 实施例22

[0201] 化合物C-17的制备

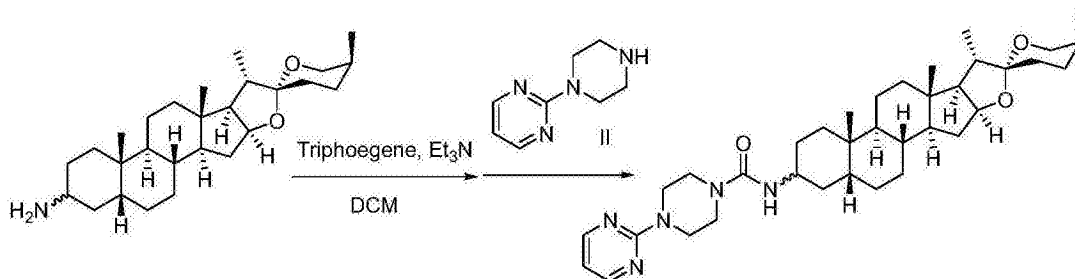


[0203] 称取三光气800mg溶解于20ml DCM中, 3 α -氨基菝葜皂苷元1.1g溶解于20ml DCM中,

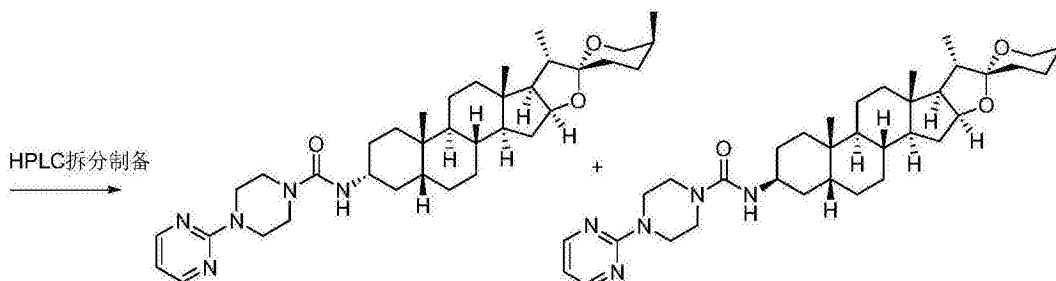
然后缓慢滴加入到反应体系中,三乙胺0.82ml溶解于20mlDCM,然后缓慢滴加入反应体系中,减压旋尽溶剂,将残留物溶于DCM30ml中。胺II 443mg于30mlDCM的溶液缓慢滴加入反应体系中,减压旋尽溶剂,残留物柱层析分离,得到化合物1.3g。LC-MS,计算 ($C_{36}H_{55}N_5O_3$, M) 为 605.4305,发现 $[M+H]^+$:606.4339.

[0204] 实施例23

[0205] HPLC制备柱拆分制备化合物C-17和化合物C-18



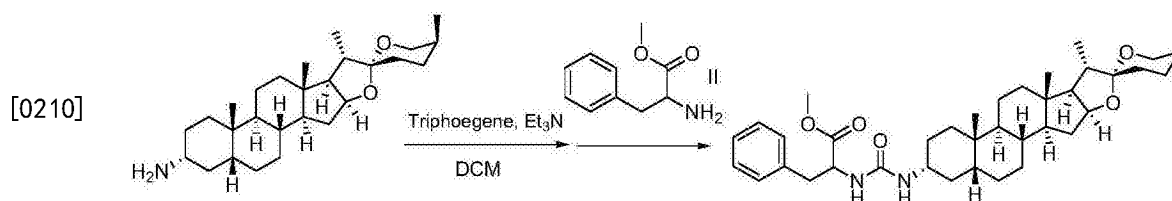
[0206]



[0207] 称取三光气80mg溶解于2ml DCM中,3-氨基蒺藜皂苷元(两种构象的混合物)110mg溶解于2mlDCM中,然后缓慢滴加入到反应体系中,三乙胺90ul溶解于2mlDCM,然后缓慢滴加入反应体系中,减压旋尽溶剂,将残留物溶于DCM3ml中。胺II 45mg于3mlDCM的溶液缓慢滴加入反应体系中,减压旋尽溶剂,残留物DCM溶解,1M盐酸洗涤,饱和碳酸氢钠洗涤,饱和氯化钠洗涤,无水硫酸钠干燥,粗产品经过硅胶柱层析分离,再经过HPLC制备柱拆分制备得到纯的光学异构体,得到化合物C-17有60mg,得到化合物C-18有50mg。所用的3-氨基蒺藜皂苷元(α 和 β 两种构象的混合物)来自实施例3的制备。

[0208] 实施例24

[0209] 化合物C-20的制备

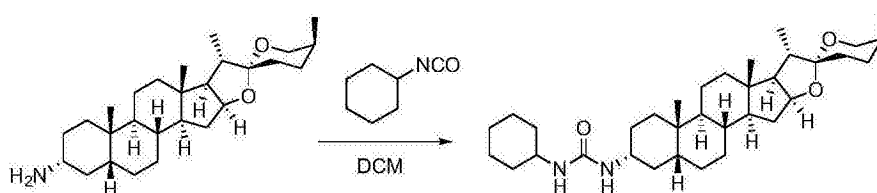


[0211] 制备方法同实施例22中化合物C-17的制备方法。LC-MS,计算 ($C_{38}H_{56}N_2O_5$, M) 为 620.4189,发现 $[M+H]^+$:621.4236.

[0212] 实施例25

[0213] 化合物C-11的制备

[0214]

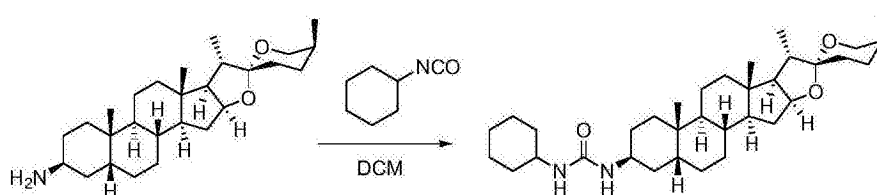


[0215] 称取2g 3α-氨基菝葜皂苷元溶解于80ml DCM中,加入环己基异氰酸酯2ml,室温搅拌过夜。加入DCM稀释反应液,1M盐酸洗涤,饱和碳酸氢钠洗涤,饱和氯化钠洗涤,无水硫酸钠干燥。硅胶柱层析,洗脱剂P/E=3:1~2:1,得到产物1.5g化合物C-11。

[0216] 实施例26

[0217] 化合物C-12的制备

[0218]



[0219] 称取2g 3β-氨基菝葜皂苷元溶解于80ml DCM中,加入环己基异氰酸酯2ml,室温搅拌过夜。加入DCM稀释反应液,1M盐酸洗涤,饱和碳酸氢钠洗涤,饱和氯化钠洗涤,无水硫酸钠干燥。硅胶柱层析,洗脱剂P/E=3:1~2:1,得到产物1.5g化合物C-12。

[0220] 参考实施例1-26的制备方法制备本发明说明书中其他化合物。

[0221] 药理实施例

[0222] 知母药材中含有大量的皂苷类化合物,与本发明化合物结构相关的主要是螺甾烷型皂苷及知母皂苷元(即菝葜皂苷元),如知母皂苷A1、知母皂苷A3等。这些皂苷类化合物的结构特征是3位取代基为糖基,比如知母皂苷A1是3位单糖取代皂苷;知母皂苷A3是3位双糖取代皂苷。而本发明的化合物,其结构特征在于,在3位上采用化学合成手段,连接其他类型取代基。

[0223] 动物强迫游泳试验(FST)和悬尾试验(TST)为两种经典的抗抑郁药效筛选模型。本发明的化合物主要采用这两种模型来进行抗抑郁活性的筛选。

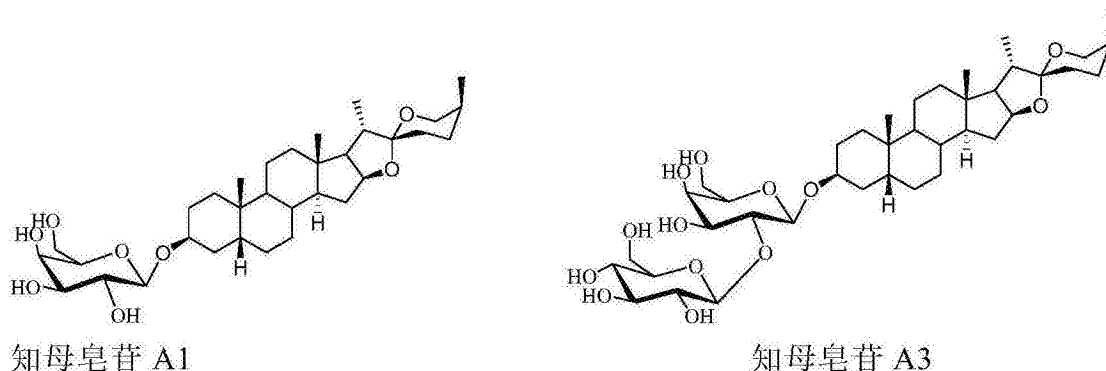
[0224] 下文表中或者图中出现的一些代号的解释如下所示:

[0225] FLX表示氟西汀,

[0226] Fluoxetine表示氟西汀,

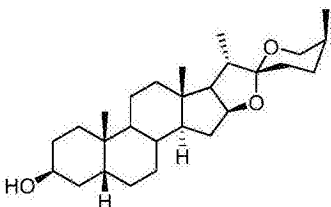
[0227] 化合物知母皂苷A1、知母皂苷A3、菝葜皂苷元的化学结构如下所示:

[0228]



知母皂苷 A1

知母皂苷 A3



[0229]

菝葜皂苷元

[0230] 实施例27

[0231] 强迫游泳试验(FST)考察本发明部分化合物及部分天然产物的抗抑郁活性

[0232] 具体实验步骤如下:

[0233] 实验选用雄性ICR小鼠,体重(20±2)g,购自中科院上海药物所实验动物中心,自由摄食饮水,室温(23±2)℃,自然光照。所有小鼠随机分组分为空白对照组和试验组,每组10只,5只/笼,于饲养环境中适应3天后开始实验,实验前禁食12小时,饮水自由。具体给药方法为灌胃给药,给药组的给药剂量都是10mg/Kg,空白对照组给予等体积的0.5%CMC-Na。

[0234] 具体操作:连续给药6天,末次给药后1小时进行测试。首先利用开野法测定小鼠的自主活动,即将小鼠单独置于圆柱型玻璃缸内,计时4分钟,记录后2分钟内的抬臂次数。然后将小鼠单独放入高20厘米、直径14厘米的圆柱型玻璃缸中,缸内水深10厘米,水温23℃-25℃。从小鼠入水后计时6分钟,记录后4分钟内的累计不动时间(判定不动标准:小鼠在水中停止挣扎,或呈漂浮状态,仅有细小的肢体运动以保持头部浮在水面)。各组小鼠平行操作。

[0235] 实验数据处理:实验结果以均值±标准误差($\bar{x} \pm SD$)表示。采用t检验进行统计分析,判断是否具有显著性意义。首先对其自主活动指标进行t检验,其 $P>0.05$ 说明小鼠的自主后动没有影响,以避免中枢兴奋药的干扰。然后对强迫游泳实验指标进行t检验,判断是否具有抗抑郁作用。

[0236] 实验相关结果如表1、表2、表3所示:

[0237] 3-环己基脲基蒴萜皂苷元(即实施例20的产物)、化合物C-11、化合物C-12的实验结果如表1所示,并且与天然产物知母皂苷A1、知母皂苷A3、蒴萜皂苷元进行了比较:

[0238] 表1本发明部分化合物及部分天然产物对ICR小鼠强迫游泳不动时间的影响

组别	TST 累计不动时间 (mean ±SD, s)
空白对照组	118.1±41.9
知母皂苷 A1	86.3±47.1
知母皂苷 A3	100.8±43.7
菝葜皂苷元	91.5±45.8
3-环己基脲基菝葜皂苷元 (实施例 20)	62.7±35.6*

化合物 C-11	58.9±22.4**
化合物 C-12	57.0±31.5*

[0241] “*”表示 $P < 0.05$; “**”表示 $P < 0.01$ 。

[0242] 结果表明,与空白组比较,自然界存在的化合物知母皂苷A1、知母皂苷A3、菝葜皂苷元,在小鼠强迫游泳模型上,不能显著降低小鼠强迫游泳不动时间,统计学无显著性差异。3-环己基脲基菝葜皂苷元(实施例20)、化合物C-11、化合物C-12均可显著减少小鼠强迫游泳实验不动时间。其中,3-环己基脲基菝葜皂苷元(实施例20)和化合物C-12具有显著的抗抑郁活性($P<0.05$);化合物C-11具有极显著的抗抑郁活性($P<0.01$)。

[0243] 化合物C-13的实验结果如表2所示,

[0244] 表2化合物C-13对ICR小鼠强迫游泳不动时间的影响

[0245]

组别	TST 累计不动时间 (mean $\pm$ SD, s)
空白对照组	154.7 $\pm$ 18.8
化合物C-13	131.1 $\pm$ 28.1*

[0246] 与空白组比较,化合物C-13可显著减少小鼠强迫游泳实验不动时间,具有显著的抗抑郁活性($P<0.05$)。

[0247] 化合物C-23的实验结果如表3所示,

[0248] 表3化合物C-23对ICR小鼠强迫游泳不动时间的影响

[0249]

组别	TST 累计不动时间 (mean $\pm$ SD, s)
空白对照组	118.4 $\pm$ 37.3
化合物C-23	94.7 $\pm$ 29.8 ($P=0.062$)

[0250] 与空白组比较,化合物C-23可减少小鼠强迫游泳实验不动时间,具有一定的抗抑郁活性。

[0251] 实施例28

[0252] 悬尾试验(TST)考察本发明部分化合物及部分天然产物的抗抑郁活性

[0253] 具体实验步骤如下:

[0254] 实验选用雄性ICR小鼠,体重(20 ± 2)g,购自中科院上海药物所实验动物中心,自由摄食饮水,室温(23 ± 2) $^{\circ}\text{C}$,自然光照。所有小鼠随机分组分为空白对照组和试验组,每组10只,5只/笼,于饲养环境中适应3天后开始实验,实验前禁食12小时,饮水自由。具体给药方法为灌胃给药,空白对照组一组给予等体积的0.5%CMC-Na,给药剂量都是10mg/Kg。

[0255] 具体操作:连续给药6天,末次给药后1小时进行测试。首先利用开野法测定小鼠的自主活动,即将小鼠单独置于圆柱型玻璃缸内,计时4分钟,记录后2分钟内的抬臂次数。然后用胶带将小鼠尾在距尾尖2厘米处粘在横杠上,四周以板隔离动物视线,横杠距地面约25厘米,使小鼠距地面约10厘米,计时6min,记录后4分钟内累计不动时间,各组小鼠平行操作。

[0256] 实验数据处理:实验结果以均值 $\pm$ 标准误差($\bar{x} \pm \text{SD}$)表示。采用t检验进行统计分析,判断是否具有显著性意义。首先对其自主活动指标进行t检验,其 $P>0.05$ 说明小鼠的自主后动没有影响,以避免中枢兴奋药的干扰。然后对悬尾实验指标进行t检验,判断是否具有抗抑郁作用。

[0257] 实验相关结果如表4、表5、表6、表7所示:

[0258] 3-环己基脲基菝葜皂苷元(实施例20)、化合物C-11、化合物C-12的实验结果如表4

所示,并且与天然产物知母皂苷A1、知母皂苷A3、菝葜皂苷元进行了比较:

[0259] 表4本发明部分化合物及部分天然产物对ICR小鼠悬尾不动时间的影响

[0260]	组别	TST 累计不动时间 (mean $\pm$ SD, s)
	空白对照组	92.0 $\pm$ 26.9
	知母皂苷 A1	71.9 $\pm$ 30.6
	知母皂苷 A3	60.6 $\pm$ 25.4*
	菝葜皂苷元	85.4 $\pm$ 33.6
	3-环己基脲基菝葜皂苷元(实施例 20)	55.5 $\pm$ 42.7*
	化合物 C-11	56.9 $\pm$ 16.6**
	化合物 C-12	60.0 $\pm$ 32.2*

[0261] “*”表示 $P<0.05$; “**”表示 $P<0.01$ 。

[0262] 结果表明,与空白组比较,自然界存在的化合物知母皂苷A1、菝葜皂苷元,在小鼠悬尾模型上,不能显著降低小鼠悬尾不动时间,统计学上无显著性差异。知母皂苷A3、3-环己基脲基菝葜皂苷元(实施例20)、化合物C-11、化合物C-12均可显著减少小鼠悬尾实验不动时间。其中,知母皂苷A3、3-环己基脲基菝葜皂苷元(实施例20)和化合物C-12具有显著的抗抑郁活性($P<0.05$);化合物C-11具有极显著的抗抑郁活性($P<0.01$)。

[0263] 化合物C-7的实验结果如表5所示,

[0264] 表5化合物C-7对ICR小鼠悬尾不动时间的影响

[0265]

组别	TST累计不动时间(mean $\pm$ SD, s)
空白对照组	91.2 $\pm$ 38.5
化合物C-7	54.7 $\pm$ 44.9 ($P=0.067$)

[0266] 与空白组比较,化合物C-7可减少小鼠悬尾实验不动时间,具有一定的抗抑郁活性。

[0267] 化合物C-5、化合物C-20的实验结果如表6所示,

[0268] 表6化合物C-5、化合物C-20对ICR小鼠悬尾不动时间的影响

[0269]

组别	TST累计不动时间(mean $\pm$ SD, s)
空白对照组	104.7 $\pm$ 24.3
化合物C-5	81.1 $\pm$ 26.2 ($P=0.051$)
化合物C-20	79.6 $\pm$ 29.5 ($P=0.053$)

[0270] 与空白组比较,化合物C-5、化合物C-20可减少小鼠悬尾实验不动时间,具有一定的抗抑郁活性。

[0271] 化合物C-19的实验结果如表7所示,

[0272] 表7化合物C-19对ICR小鼠悬尾不动时间的影响

[0273]

组别	TST 累计不动时间 (mean $\pm$ SD, s)
空白对照组	105.3 $\pm$ 34.8
化合物C-19	74.1 $\pm$ 30.6 ($P=0.079$)

[0274] 与空白组比较,化合物C-19可减少小鼠悬尾实验不动时间,具有一定的抗抑郁活性。

[0275] 本发明部分化合物与部分天然产物的抗抑郁比较试验结果表明,自然界中存在的螺甾烷型知母皂苷类化合物知母皂苷A1、菝葜皂苷元在两种动物模型上都没有抗抑郁效果;知母皂苷A3仅在悬尾模型有效,但是在强迫游泳模型上没有效果,可见天然产物知母皂苷A3的抗抑郁药效不强,而且知母皂苷A3具有明显毒性(Acta Pharmacologica Sinica 2014; 35 (9):1188-1198.)。

[0276] 在与上述天然产物比较的同批动物药效筛选中(表1与表4),本发明化合物在两种动物模型上都显示了显著的抗抑郁活性。在强迫游泳模型中,本发明中的化合物C-12、3-环己基脲基菝葜皂苷元(实施例20)都显示出显著的抗抑郁活性($P<0.05$),化合物C-11具有极显著的抗抑郁活性($P<0.01$)。在悬尾模型中,本发明中化合物C-12、3-环己基脲基菝葜皂苷元(实施例20)都显示出显著的抗抑郁活性($P<0.05$),化合物C-11具有极显著的抗抑郁活性($P<0.01$)。本发明化合物C-11、12以及3-环己基脲基菝葜皂苷元(实施例20)未发现明显毒性。

[0277] 在其他批次动物抗抑郁药效筛选中,本发明化合物C-13、化合物C-23、化合物C-5、化合物C-7、化合物C-19、化合物C-20也都具有显著或者一定的抗抑郁活性。

[0278] 实施例29

[0279] 化合物C-11与氟西汀在小鼠模型抗抑郁活性比较

[0280] 具体实验操作可以参见实施例27和实施例28。

[0281] 实验结果表明,小鼠游泳实验以及小鼠悬尾实验,化合物C-11可显著减少小鼠强迫游泳试验累计不动时间($p<0.05$),以及可显著减少小鼠悬尾不动时间($p<0.05$),显示出抗抑郁活性。而且化合物C-11的起效剂量明显低于阳性药氟西汀,化合物C-11的起效剂量仅为氟西汀的一半。

[0282] 小鼠游泳试验结果如图1所示。与空白组比较,化合物C-11可显著减少小鼠强迫游泳试验累计不动时间($p<0.05$),显示出抗抑郁活性。而且,化合物C-11起效剂量明显低于阳性药氟西汀,起效剂量仅为氟西汀的一半。

[0283] 小鼠悬尾试验结果如图2所示:与空白组比较,化合物C-11可显著减少小鼠悬尾试验累计不动时间($p<0.05$),显示出抗抑郁活性。而且,化合物C-11起效剂量明显低于阳性药氟西汀,起效剂量仅为氟西汀的一半。

[0284] 实施例30

[0285] 化合物C-11与氟西汀在大鼠模型抗抑郁活性比较

[0286] 具体实验操作可以参考实施例27和实施例28。

[0287] 实验结果表明,大鼠游泳实验以及大鼠悬尾实验,化合物C-11可显著减少大鼠强迫游泳试验累计不动时间($p<0.05$),以及显著减少大鼠悬尾不动时间($p<0.05$),显示出抗抑郁活性。而且,在大鼠模型上,化合物C-11的起效剂量明显低于阳性药氟西汀。

[0288] 大鼠游泳试验结果如图3所示。在大鼠的强迫游泳实验中,化合物C-11的抗抑郁活性得到进一步的验证,而且化合物C-11的起效剂量明显低于阳性药氟西汀:氟西汀在给药剂量为6.92mg/kg才可以显著影响大鼠的不动时间和爬壁行为,而1.73mg/kg和3.46mg/kg剂量对这两种抑郁样行为均无影响;与之相比,C-11剂量明显减小,1.73mg/kg和3.46mg/kg剂量均可以显著减少大鼠强迫游泳的不动时间,3.46mg/kg的口服剂量显著增加爬壁时间(* $p < 0.05$,** $p < 0.01$ 与Vehicle组比较)。

[0289] 大鼠悬尾试验结果如图4所示。在大鼠的悬尾实验中,化合物C-11的抗抑郁活性也得到了进一步的验证,而且,化合物C-11的起效剂量明显低于阳性药氟西汀:氟西汀在给药剂量为6.92mg/kg才可以显著影响大鼠悬尾试验累计不动时间,而1.73mg/kg和3.46mg/kg剂量对这两种抑郁样行为均无影响;与之相比,C-11剂量减小,3.46mg/kg剂量可以显著减少大鼠悬尾试验累计不动时间(* $p < 0.05$,** $p < 0.01$ 与Vehicle组比较)。

[0290] 实施例31

[0291] 社交失败抑郁动物模型(social defeated stress,SDS)考察本发明化合物的抗抑郁活性

[0292] 试验结果表明,化合物C-11在这个模型上,皆显示优于氟西汀的抗抑郁活性。

[0293] 具体实验操作如下:

[0294] 采用4-6个月已过育龄的雄性CD-1单独饲养,让其自由饮食并适应环境一周左右。8-20周不同周龄雄性C57用来筛选具有攻击性的CD-1小鼠,将C57筛选小鼠直接放在CD-1的笼子内,与其接触3分钟,并记录CD-1开始表现出进攻性的潜伏期,随后移出C57筛选小鼠。对每一只CD-1小鼠,一天中用同一只C57筛选小鼠重复三次实验,每天选取不同的C57筛选小鼠,共进行三天的筛选。根据每只CD-1表现出进攻性的潜伏期来选择具有进攻性的小鼠:在一天中每次3分钟的三次接触环节内,CD-1小鼠必须至少在两个连续环节内表现出攻击行为,并且在每一次的3分钟接触时间内,其表现出进攻性的潜伏期必须小于1分钟。在筛选出用于造模的CD-1侵略性小鼠后,每只C57测试小鼠每天暴露于不同的CD-1侵略性小鼠10分钟,连续进行10天。在短暂的暴露中,所有的测试小鼠都表现出具有压力和依顺性的特征,包括发声、逃避反应以及顺从性姿势。在10分钟的接触后,测试小鼠与侵略者分离。测试小鼠与侵略性小鼠被安排在同一个小鼠笼内的相邻部分,中间用一个多孔的透明塑料挡板隔开,使得测试小鼠在接下来的24小时暴露于威胁性的慢性压力刺激。对照组小鼠则被安排在同样结构的鼠笼内,但挡板另一边放置每天更换的同种系的其它小鼠。在最后一天实验结束后的24小时之后,根据之前相关报道,我们评估CSDS诱导的社交行为学改变并挑选出所有的易感型小鼠。社交互动比例(social interaction ratio,SI ratio)按照以下公式计算:SI ratio=侵略者存在时在互动区域的时间/侵略者缺席时在互动区域的时间。如果SI ratio小于1,说明测试小鼠在侵略者存在时在互动区域的时间比侵略者缺席时少,被用作鉴别易感型小鼠的判断标准和阈值。随后所有被挑选出的测试小鼠以及对照组小鼠单独饲养3周,在此期间,易感型小鼠被随机分成三组:DEFEAT抑郁模型组每天灌胃给予0.5% CMC-Na,C-11给药组每天灌胃给予10mg/kg C-11,FLX给药组每天腹腔注射给予10mg/kg fluoxetine.Vehicle组小鼠每天灌胃给予0.5% CMC-Na.SI ratio每周评估一次。

[0295] 所有数据分析采用spss 22(for mac)数据处理软件完成。使用双因素方差分析(two-way ANOVA),采用LSD法多重比较校验结果。数据用Mean $\pm$ sem表示。 $p < 0.05$ 时标记一

个星号; $p < 0.01$ 时标记两个星号。

[0296] 试验结果如图5所示。A图示社交失败抑郁小鼠模型的药效评估, 计算小鼠社交时间。结果显示C-11在给药的第二周就可以显著提高小鼠的社交时间, 而氟西汀在给药的第三周仍未起效。B图示小鼠的社交比例, 该值越大表示动物的社交行为越好。结果进一步提示C-11在给药的第一个周就可有效的提高小鼠的社交活动, 而氟西汀给药三周仍未起效。C图示旷场实验结果, 各组间动物的移动距离均无明显变化, 提示各组动物的运动能力无差异, 不会对社交行为造成影响。这些结果提示口服化合物C-11的1-2周可有效缓解抑郁症状, 且药物起效时间明显比氟西汀快。

[0297] 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考, 就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解, 在阅读了本发明的上述讲授内容之后, 本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改, 这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

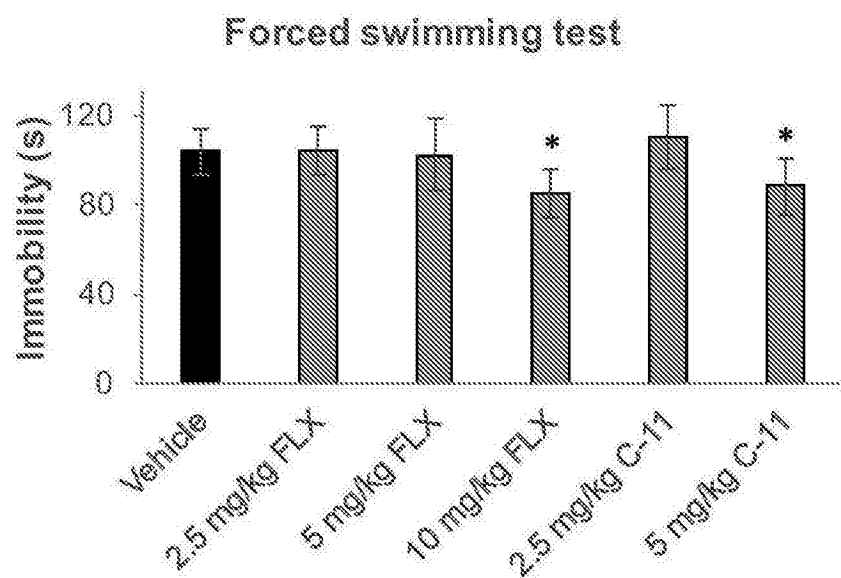


图1

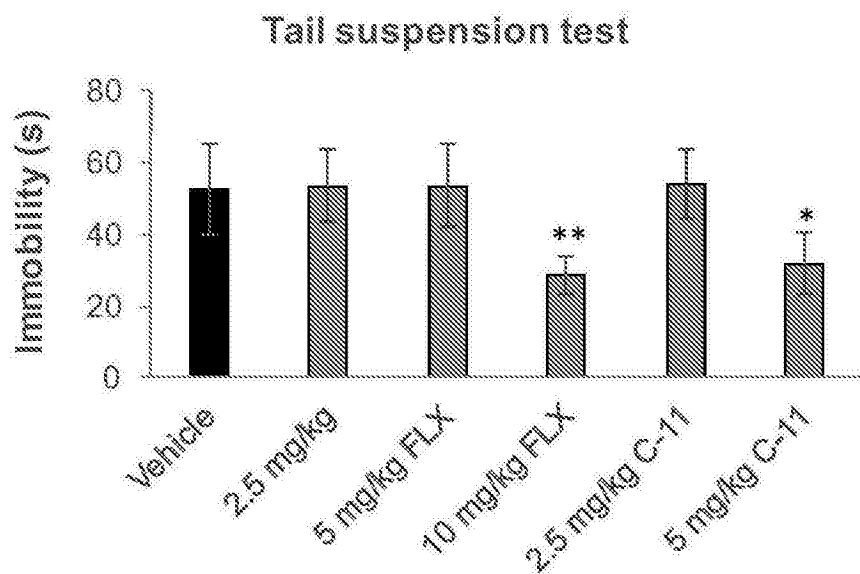


图2

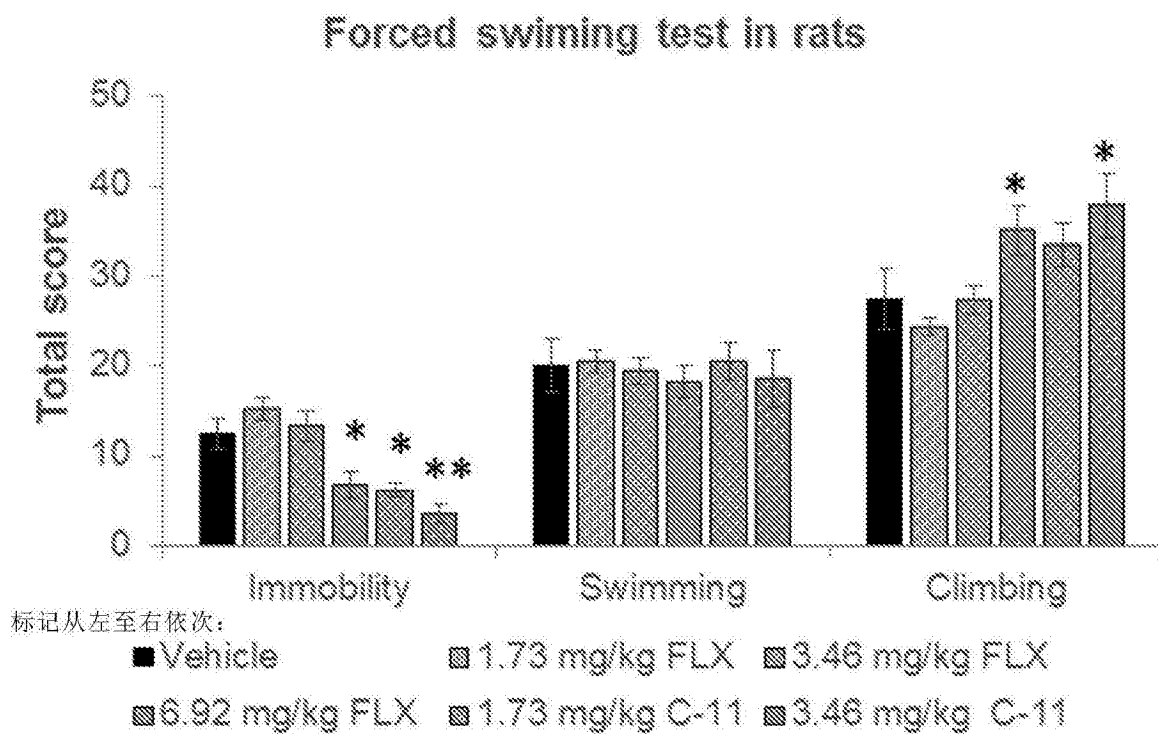


图3

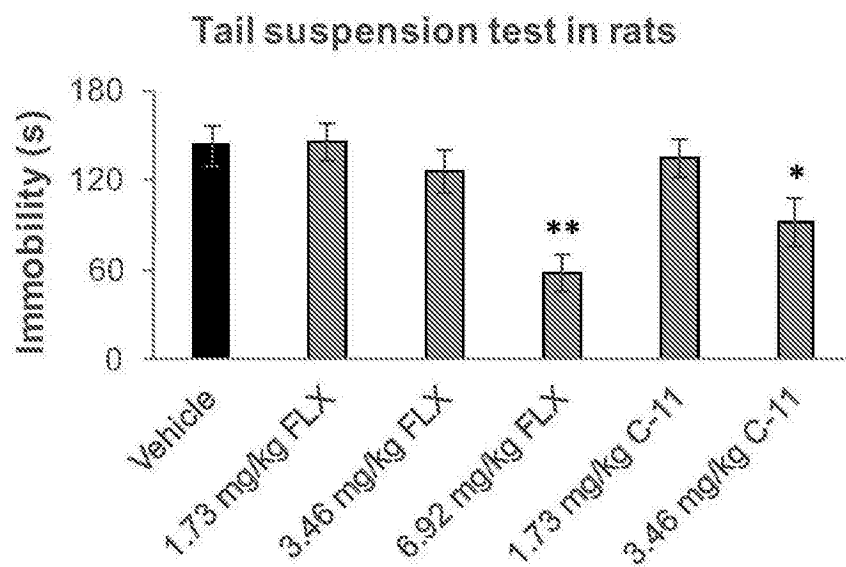


图4

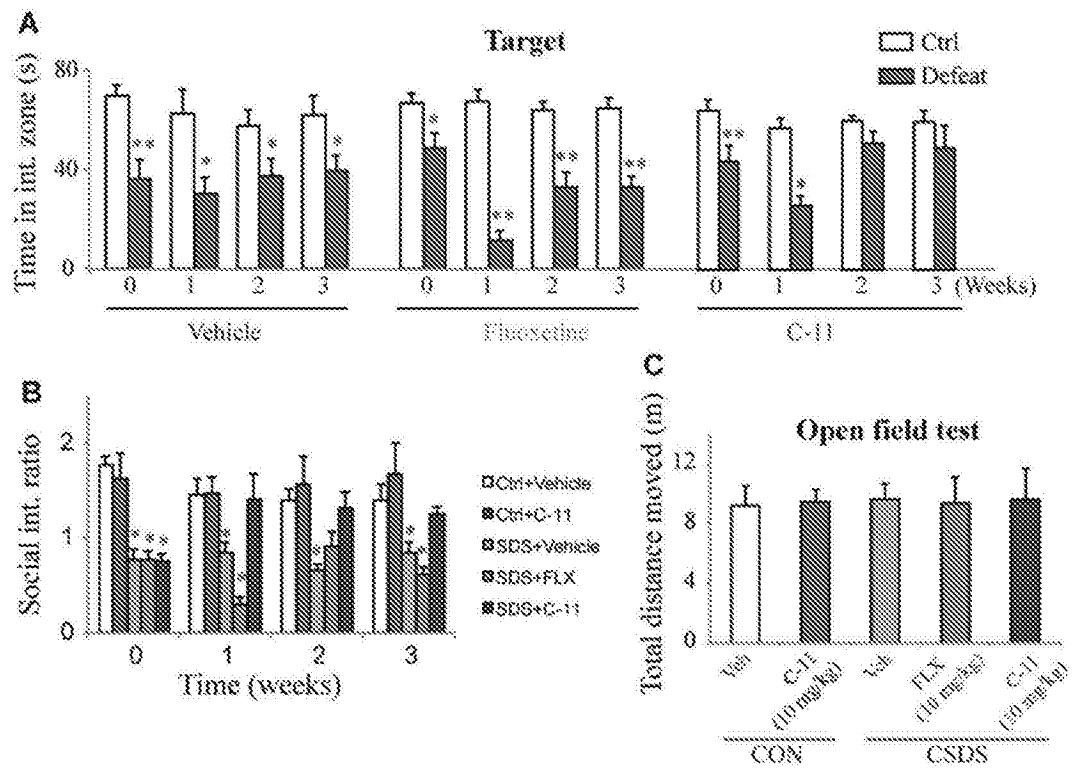


图5